

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROFESSOR DR.MED. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Voxel-basierte Morphometrie bei Patienten mit Tinnitus: Assoziation des Volumens grauer
Hirnsubstanz mit Dauer, Lateralität und Schweregrad

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Rackl

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROFESSOR DR.MED. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Voxel-basierte Morphometrie bei Patienten mit Tinnitus: Assoziation des Volumens grauer
Hirnschubstanz mit Dauer, Lateralität und Schweregrad

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Rackl

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Berthold Langguth

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wilhelm Schulte-Mattler

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Definition	6
1.2	Klinisches Bild des Tinnitus	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Klinisches Bild	7
1.2.3	Einteilung nach Schweregraden	8
1.2.4	Verlauf.....	10
1.2.5	Komorbiditäten	11
1.2.6	Risikofaktoren und Ätiologie	12
1.3	Pathophysiologie des Tinnitus	13
1.3.1	Periphere Entstehungsmodelle	13
1.3.2	Die Rolle des zentralen auditorischen Systems	14
1.3.3	Die Rolle der neuronalen Netzwerke	17
1.4	Voxelbasierte Morphometrie	20
1.4.1	Methode.....	20
1.4.2	Anwendungsbereiche und Limitationen	20
1.5	Stand der Forschung.....	22
1.5.1	Studien zu tinnitusassoziierten strukturellen zerebralen Veränderungen	22
1.5.2	Zerebrale Veränderungen in Abhängigkeit von klinischen Charakteristika des Tinnitus	23
2	Fragestellung	27
3	Material und Methoden.....	28
3.1	Patientenkollektiv.....	28
3.2	Kernspintomographie	29
3.3	Datenvorverarbeitung mit voxelbasierter Morphometrie.....	30
3.3.1	Räumliche Normalisierung	30
3.3.2	Segmentierung und Extraktion.....	30
3.3.3	Modulation	31
3.3.4	Glätten	31
3.3.5	Studienbezogenes Vorgehen	31
3.4	Statistische Analyse	31
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Veränderungen in Abhängigkeit von tinnitusbedingtem Leidensdruck.....	34
4.2	Veränderungen in Abhängigkeit von Dauer des Tinnitus.....	37
4.3	Veränderungen in Abhängigkeit von Lateralität des Tinnitus	37

5	Diskussion	38
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	38
5.2	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand.....	39
5.2.1	Assoziation des tinnitusbedingten Leidensdrucks mit dem Volumen des auditorischen Kortex	39
5.2.2	Assoziation des tinnitusbedingten Leidensdrucks mit dem Volumen der non-auditorischen Gehirnareale, im Speziellen der Inselrinde	45
5.2.3	Lateralität und Dauer des Tinnitus	49
5.3	Diskussion der Divergenz der Studienergebnisse	51
5.3.1	Allgemeine Limitationen	51
5.3.2	VBM-spezifische Limitationen	55
5.4	Ausblick	59
6	Zusammenfassung.....	62
7	Anhang	64
8	Literaturverzeichnis.....	67
9	Danksagung	74
10	Lebenslauf.....	75
11	Eidesstattliche Erklärung.....	76

1 Einleitung

1.1 Definition

Tinnitus, abgeleitet vom lateinischen Begriff *tinnire* – zu klingeln, bezeichnet das Hören eines Geräusches in Abwesenheit eines externen Stimulus. Dieser wird in zwei Gruppen, den subjektiven und objektiven Tinnitus eingeteilt. Objektiver Tinnitus, die weitaus seltener auftretende Form, entsteht durch Wahrnehmung eines Geräusches, welches seinen Ursprung im Körperinneren hat. Es besteht somit ein reeller akustischer Reiz, der durch einen Untersucher detektiert werden kann. Beispielsweise seien hier pathologische Veränderungen in den ohrennah verlaufenden Gefäßen erwähnt, die hörbare, oft pulssynchrone Strömungsgeräusche erzeugen. Bei subjektivem Tinnitus wird von Betroffenen ein Geräusch gehört, dem kein objektivierbarer externer oder interner akustischer Reiz entspricht. Die Qualität der Ohrgeräusche ist vielfältig, jedoch klar von akustischen Halluzinationen abzugrenzen. Diese beschreiben zwar ebenfalls nur von Patienten wahrnehmbare Geräusche, im Gegensatz zu Tinnitus werden sie als in der Umgebung entstehende und einen Sinn ergebende akustische Eindrücke erlebt. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Tinnitus im Sinne des subjektiven Tinnitus gebraucht.

1.2 Klinisches Bild des Tinnitus

1.2.1 Epidemiologie

Tinnitus ist ein häufiges Phänomen. Ein großer Teil der Allgemeinbevölkerung berichtet, mindestens einmal im Leben ein Ohrgeräusch in einer seiner Ausprägungen wahrgenommen zu haben. Dies betrifft laut Umfragen 35-45% der Bevölkerung [1, 2] wobei einige Autoren von einem viel höheren Anteil von bis zu 80% ausgehen [3].

In den meisten Studien wird der Anteil der Bevölkerung, der einen chronischen Tinnitus entwickelt, mit 5-15% angegeben [1, 4-6]. Bis zu einem Viertel der Betroffenen berichten von spürbarer Beeinträchtigung der Lebensqualität [7, 8] und 0.8 bis hin zu 2.5% von schwerstem Tinnitus, der das Verrichten alltäglicher Aktivitäten unmöglich macht [4, 6].

Die Prävalenz des Tinnitus in der Bevölkerung ist zudem von vielen demographischen Faktoren abhängig, vor allem das Alter spielt eine große Rolle. Während in der Gruppe der 20 bis 29-Jährigen die Häufigkeit des Tinnitus mit 2-10% angegeben wird, steigt diese in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen Befragten auf bis zu 24%. Diese Entwicklung wird unter anderem in Zusammenhang mit der ebenfalls mit dem Alter deutlich zunehmenden Prävalenz der Hörstörungen sowie kardiovaskulären Erkrankungen gesehen, wie es den entsprechenden epidemio-

logischen Daten zu entnehmen ist [9]. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Häufigkeit der Hörstörungen mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt, die des Tinnitus jedoch in der Gruppe der 70-79-Jährigen ihren Höhepunkt erreicht und in der älteren Population stagniert bis leicht rückläufig ist, was den Daten zu der altersabhängigen Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen entspricht [9, 10]. Dieser Zusammenhang deutet möglicherweise darauf hin, dass sowohl Schäden der Hörfunktion, als auch arteriosklerotische Gefäßveränderungen bedeutende Faktoren in der Pathogenese des Tinnitus darstellen (siehe Kapitel 1.2.6).

Ebenfalls konnte ein Zusammenhang mit dem Geschlecht festgestellt werden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wenngleich der Unterschied je nach Studie zum Teil gering ausfällt [9-12]. So berichten beispielsweise Lockwood et al. von 10-12% Prävalenz in der männlichen Bevölkerung vs. 6-8% bei den Frauen [12]. Dieser Unterschied bleibt über alle untersuchten Altersgruppen hinweg bestehen [10, 12].

Weitere Untersuchungen zum Einfluss demographischer Faktoren auf das Vorkommen des Tinnitus zeigten widersprüchliche Ergebnisse, was jedoch auch durch demographische Unterschiede der Bevölkerungsstruktur in unterschiedlichen Staaten bedingt sein kann. So fanden Coles et al. (USA) keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tinnitus und sozialem Status beziehungsweise Bildungsniveau [13], Khedr et al. (Ägypten) berichten dagegen von höherer Häufigkeit des Erkrankungsbildes unter Menschen mit niedrigem sozialem Status, Bildungsniveau sowie dem Anteil der Bevölkerung, der seinen gesundheitlichen Status im Allgemeinen als „schlecht“ beschreibt [14].

1.2.2 Klinisches Bild

Die Ergebnisse der Tinnitusforschung zeigen zunehmend, dass Tinnitus nicht als eigenständige Erkrankung, sondern viel mehr als ein Syndrom betrachtet werden muss, das durch Vielzahl an Ursachen bedingt ist und bei verschiedenen Erkrankungen auftreten kann [15]. Somit weist auch das klinische Bild des Tinnitus eine große Heterogenität auf.

Das Geräusch wird von Betroffenen als im Inneren des Kopfes oder im Ohr entstehend beschrieben, die Ausprägung ist dabei vielfältig. Die Patienten bezeichnen die Geräusche unter anderem als klingelnd, pfeifend, brummend, zischend etc. [16]. Es ist für viele Patienten schwierig, ein natürliches oder auch künstlich erzeugbares Geräusch, das dem Tinnitus entsprechen könnte, dem subjektiv wahrgenommenen Geräusch zuzuordnen [16].

Tinnitus kann in beliebigem Frequenzbereich auftreten, wobei höherfrequente Geräusche über 3000Hz deutlich häufiger beschrieben werden [17, 18]. Meistens kann der Tinnitus von den Patienten als einzelner Ton definiert werden, dessen Frequenz audiometrisch ermittelt werden

kann [19]. Manche Patienten beschreiben ihr Ohrgeräusch aber auch als Lärm, Rauschen oder Grillenzirpen.

Die Lautstärke der Geräusche wird subjektiv oft als laut empfunden (im Durchschnitt Stärke 8 auf einer Scala von 0 bis 10). Hörtests ergeben jedoch häufig eine Lautstärke, die nur geringfügig über der Hörgrenze der entsprechenden Frequenz liegt [17]. Diese Ergebnisse sowie Resultate ähnlicher Untersuchungen mit dem Ziel, Tinnitusintensität durch audiometrische Messungen zu objektivieren, zeigen, dass die gemessene Frequenz und Lautstärke nicht mit der individuellen Belastung durch Ohrgeräusche korreliert [18, 20, 21]. Bei manchen Formen des Tinnitus kann dessen Intensität durch bewusst gesteuerte Aktionen des Patienten beeinflusst werden, beispielsweise durch schnelle Blickveränderungen [22, 23], oder durch bestimmte Bewegungen im Kopf/Halsbereich: beispielsweise durch willentliche Kontraktion der Nackenmuskulatur [24, 25] oder bestimmte Kieferbewegungen [26]. Diese Möglichkeit der somatischen Modulation des Tinnitus wird unter anderem für Forschungszwecke genutzt.

Manche Patienten können das Geräusch einer Seite zuordnen, man spricht hier von unilateralem Tinnitus. Die Bandbreite variiert in diesen Fällen ebenfalls von einer leichten Seitenpräferenz bei beidseits in den Ohren oder auch im Inneren des Kopfes wahrgenommenen Lauten, bis hin zum klar einseitigen Geräusch, subjektiv als in einem Ohr entstehend wahrgenommen. Der Anteil der Patienten mit bilateralem Tinnitus ohne Seitenpräferenz wird mit 22% [12] bis über 50% angegeben [6], als eindeutig unilateral wird Tinnitus von ca. einem Drittel der Patienten bezeichnet, dabei wird linksseitiger Tinnitus generell häufiger angegeben [6, 12]. Es scheint ein Zusammenhang zwischen der Seitenpräferenz des Tinnitus und Hörstörungen zu bestehen, wobei Studien diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Laut Axelsson und Ringdahl geben Patienten mit linksseitigen Hörminderung signifikant häufiger linksseitig empfundenen Tinnitus an, während Diejenigen mit rechtsseitiger Hörstörung eher über rechtsseitigen beziehungsweise im Inneren des Kopfes entstehenden Tinnitus berichten [6]. Cahani et al. kommen dagegen zu dem Ergebnis, dass bei den Betroffenen mit am rechten Ohr ausgeprägteren Hörstörungen eine Dominanz des rechtsseitigen Tinnitus vorliegt, bei denen mit linksseitig ausgeprägteren Störungen wird der Tinnitus häufig beidseits beziehungsweise ebenfalls rechts empfunden [27]. Insgesamt sind die Gründe, warum Tinnitus beidseitig oder einseitig auftreten kann, sowie für die Seitenpräferenz bei dem einzelnen Patienten, jedoch bisher noch nicht restlos aufgeklärt.

1.2.3 Einteilung nach Schweregraden

Tinnitus stellt, ähnlich dem Schmerz, durch seinen subjektiven Charakter eine Herausforderung an die behandelnden Therapeuten dar. Objektive Messmethoden zur Bestimmung des

Ausmaßes der Beeinträchtigung durch die Ohrgeräusche stehen nicht zur Verfügung, eine Bestimmung des Schweregrades ist jedoch ein wichtiges Kriterium für die Wahl des therapeutischen Vorgehens sowie auch unter anderem für die Einteilung der Patientengruppen für Forschungszwecke.

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Systematiken entwickelt. Die klinische Einteilung nach Biesinger et al. [28] ist in Deutschland gebräuchlich und wurde auch in die S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde übernommen [29]. Diese Einteilung orientiert sich an den Angaben der Patienten zu Auswirkungen des Tinnitus auf deren privates und berufliches Leben und hat den Zweck einer klinisch-praktischen Hilfestellung für die Behandlungspraxis. Ein ebenfalls wichtiges Instrumentarium für die Indikationsstellung und auch Auswahl der geeigneten therapeutischen Methode ist die Bestimmung des Kompensationsgrades. Einen Überblick hierzu bietet Tabelle 1 [29].

	Klinische Einteilung nach Biesinger et al.	Punktwert im Tinnitus Fragebogen	Kompensationsgrad
Grad 1	Kein Leidensdruck	0 – 30	Kompensierter Tinnitus: Allenfalls geringer Leidensdruck, Lebensqualität nicht wesentlich beeinträchtigt
Grad 2	Auftreten hauptsächlich in Stille, wirkt störend bei Stress und Belastungen	31 – 46	
Grad 3	Dauernde Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Bereich, Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich	47 – 59	Dekompensierter Tinnitus: Hoher Leidensdruck, Massive Auswirkungen auf sämtliche Lebensbereiche und Entwicklung von Komorbiditäten
Grad 4	Völlige Dekompensation im privaten Bereich sowie Berufsunfähigkeit	60 – 84	

Tab. 1: Gegenüberstellung der gebräuchlichen Einteilungen der Schweregrade des Tinnitus und des Tinnitus Fragebogens nach Goebel und Hiller [29].

Zur differenzierten Erfassung der individuellen Belastung durch Tinnitus werden zudem strukturierte Fragebögen benutzt. Besondere Bedeutung hat der Einsatz der validierten Fragebögen im Bereich der Forschung, wodurch eine interindividuelle Vergleichbarkeit der durch Tinnitus hervorgerufenen subjektiven Beeinträchtigung ermöglicht wird. Die deutsche Version des Tinnitus Fragebogens nach Goebel und Hiller [30] findet im deutschen Sprachraum mit am häufigsten Gebrauch [31] und wurde auch in der vorliegenden Arbeit zur Graduierung des durch Tinnitus hervorgerufenen Leidensdrucks verwendet. Der Test erfasst Bereiche der emotionalen und kognitiven Belastung, der Penetranz des Tinnitus, subjektiver Hörschwierigkeiten, Schlafstörungen und körperlichen Beschwerden der Patienten in 52 unterschiedlich gewichteten Fragen, der maximal erreichbare Gesamtscore beträgt dabei 84 Punkte [30]. Der Score kann

weiter in Quartile unterteilt werden, die resultierende Graduierung korrespondiert mit der klinischen Einteilung der Schweregrade des Tinnitus nach Biesinger et al. (siehe Tabelle 1) [29].

1.2.4 Verlauf

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs unterscheidet man zwischen akutem und chronischem Tinnitus. Die Grenze wird gemäß den Empfehlungen der S1-Leitlinie Tinnitus bei 3 Monaten Erkrankungsdauer gezogen [29]. Akutes Auftreten eines Ohrgeräusches mit kurzer Dauer, vor allem durch einen für den Betroffenen nachvollziehbaren Auslöser, erlebt ein großer Teil der Bevölkerung (siehe Kapitel 1.2.1). Meistens verschwindet dieses jedoch von allein und wird von den Betroffenen nicht als behandlungsbedürftig angesehen [17, 32]. Mit fortschreitender Chronifizierung des Tinnitus können die Besorgnis der Patienten und die Häufigkeit der Arztkontakte ansteigen [19], die Wahrscheinlichkeit, dass die Geräusche wieder verschwinden, sinkt jedoch beständig und die Therapieresistenz steigt an. Nach durchschnittlicher Erkrankungsdauer von 5 Jahren verlieren therapeutische Maßnahmen wahrscheinlich an Effektivität [16].

Ähnlich dem klinischen Erscheinungsbild zeigt sich im Verlauf des chronischen Tinnitus gemäß dessen ausgeprägter Heterogenität und multifaktorieller Genese eine große sowohl intra- als auch interindividuelle Variabilität. Es werden bei dem einzelnen Patienten Veränderungen sowohl in Geräuschqualität, als auch in Frequenz, Lautstärke und Schweregrad beschrieben, die auch situationsabhängig auftreten können [19]. Bis zu 25% der Patienten berichten über eine tendenzielle Verschlimmerung ihrer Ohrgeräusche mit fortschreitender Erkrankungsdauer, vor allem die Parameter Lautstärke und Schweregrad betreffend [33].

Häufig berichten Betroffene, der Tinnitus würde gelegentlich und nur in bestimmten Situationen bewusst wahrgenommen werden, beispielsweise in emotional besonders belastenden Situationen, bei Schlafmangel oder starker körperlicher Ermüdung [33]. Viele dieser Patienten lernen, mit den Ohrgeräuschen umzugehen und die Beeinträchtigung durch den Tinnitus bleibt gering [16, 19]. Es kommen jedoch auch Fälle mit Auftreten von stets präsenten und stark belastenden Ohrgeräuschen vor [34]. Solche schwere Verläufe des dekompenzierten Tinnitus führen nicht nur zu persönlichen Konsequenzen für die Betroffenen durch die zum Teil massive Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern haben durch die resultierenden Arbeitsausfälle auch eine erhebliche sozio-ökonomische Bedeutung.

Das Ausmaß des durch Tinnitus entstehenden Distresses ist dabei von vielen Faktoren abhängig. Messbare klinische Parameter wie Lautstärke, Frequenz oder Qualität des Geräusches erlauben nach bisherigen Erkenntnissen keinen Rückschluss auf die Schwere der subjektiven Belastung durch Tinnitus, es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit individuellen

Lebensumständen wie der psychosozialen Situation und Persönlichkeitsstruktur des Patienten gezeigt werden [18, 35]. Menschen mit vorbestehenden psychiatrischen als auch somatischen Erkrankungen mit hohem Potential einer psychischen Belastung wie körperlicher Immobilität oder chronischen Schmerzen leiden im Durchschnitt ebenfalls an einem höheren Grad der Beeinträchtigung durch Tinnitus [12, 36].

1.2.5 Komorbiditäten

Mit zunehmendem Schweregrad der Tinnituserkrankung erhöht sich für die Betroffenen ebenfalls das Risiko, Komorbiditäten zu entwickeln. Unter diesen Begleiterkrankungen stehen psychiatrische Störungen sowohl aufgrund der häufigen Prävalenz unter Tinnituspatienten als auch aufgrund ihrer Bedeutung für die Praxis im Vordergrund. Viele Patienten empfinden den Tinnitus bei Vorliegen zusätzlicher psychiatrischer Symptome als signifikant schwerer [12], woraus sich wesentliche diagnostische sowie therapeutische Konsequenzen ergeben. Als wichtige und am häufigsten vorkommende Beispiele sind Angststörungen, depressive Symptomatik und Schlafstörungen zu nennen [37]. Besonders affektive Störungen zeigen eine hohe Prävalenz bei Tinnituspatienten. Bis zu zwei Drittel der Betroffenen berichten über zumindest zeitweise auftretende depressive Symptome [14]. Allerdings kann auch eine vorbestehende Depression beziehungsweise Angststörung ein erhöhtes Risiko darstellen, Tinnitus zu entwickeln. Eine erfolgreiche Therapie dieser Störungen hat oft auch einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der tinnitusbezogenen Beeinträchtigung [38]. Untersuchungen, insbesondere zu dem ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten tinnitusbezogener und psychiatrischer Symptomatik, haben daher einen hohen Stellenwert sowohl für die klinische Praxis, als auch für weitere Tinnitusforschung [39].

Eine Reihe organischer Erkrankungen zeigt ebenfalls erhöhte Inzidenz bei Tinnituspatienten. Besonders häufig und mit erhöhter tinnitusbezogener Belastung verknüpft zeigen sich unter anderem Auftreten von Schwindel und chronischem Kopfschmerz. Im Vergleich zu der Prävalenz von ca. 23% in der Allgemeinbevölkerung berichten über 40% der Tinnituspatienten über mindestens einmal in der Woche auftretenden Kopfschmerz. Die Häufigkeit nimmt mit zunehmendem Schweregrad des Tinnitus weiter zu [35].

Das Empfinden reeller akustischer Reize unterliegt bei Tinnituspatienten ebenfalls überdurchschnittlich häufig pathologischen Veränderungen. Hier sind vor allem Hyperakusis (allgemein verminderte Toleranz gegenüber akustischen Stimuli), Misophonie (Empfinden von Aversion bei bestimmten Geräuschen) und Phonophobie (Angst vor speziellen Geräuschen) zu nennen. Hyperakusis und Phonophobie treten häufig gemeinsam auf [19]. Von diesen Störungen zu-

sätzlich betroffene Patienten geben auch häufiger höhere Level von tinnitusbezogenem Distress und behandlungsbedürftige Angststörungen an [40, 41].

1.2.6 Risikofaktoren und Ätiologie

Unter den bekannten Auslösern des Tinnitus sind Lärm beziehungsweise lärmbedingte Schäden der Hörfähigkeit, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn des Tinnitus stehen, mitunter am häufigsten in der Vorgeschichte der Patienten zu finden und gehören somit zu den wichtigsten Risikofaktoren [19]. Ein stattgehabtes Lärmtrauma, beispielsweise durch laute Musik, führte nach einer Studie bei über 89% der Befragten zum Auftreten eines passageren Tinnitus [32]. Aufgrund der allgemein zunehmenden Umweltbelastung durch Lärm gewinnt dieser Faktor zusätzlich sowohl im medizinischen als auch gesundheitspolitischen Sinne an Bedeutung. Ein aktuelles Thema ist die Zunahme an Tinnitusfällen nach Knall- oder Explosionstraumata, beispielsweise bei Soldaten, die aufgrund ihres jungen Alters und damit einer potentiell langen Erkrankungsdauer eine wichtige Patientengruppe darstellen [42].

Unabhängig von ihrer Genese weisen Hörstörungen einen signifikanten Zusammenhang mit Auftreten von Ohrgeräuschen auf, wobei der ursächliche Zusammenhang noch nicht restlos geklärt ist [6, 12, 15]. Zwar tritt bei weitem nicht bei jedem Hörgeschädigten Tinnitus auf [15, 43, 44], jedoch können bei dem Großteil der Tinnituspatienten Beeinträchtigungen des Hörvermögens nachgewiesen werden – laut einer Studie von Barnea et al. weisen nur 8% der Patienten ein normales Audiogramm auf [45]. Der Schweregrad der Hörstörungen korreliert dabei signifikant mit dem Schweregrad des Tinnitus [14]. Ebenfalls wurden Zusammenhänge zwischen weiteren klinischen Charakteristika beider Erkrankungen festgestellt, unter anderem zwischen Frequenz und Lateralität des Tinnitus und den entsprechenden Ergebnissen der audiometrischen Messungen (siehe Kapitel 1.2.2). Diese Interferenzen sind für die Tinnitusforschung von großer Bedeutung, da es dadurch deutlich erschwert wird, die neuronalen Veränderungen, die ursächlich für Tinnitus sind, und diejenigen, die durch das Vorhandensein von Hörschäden verursacht wurden, zu differenzieren.

Jegliche Faktoren, die potentiell die Hörfunktion beeinträchtigen können, stellen damit auch mögliche Auslöser für Tinnitus dar. Die pathologischen Prozesse können jeden Abschnitt der Hörbahn vom Außenohr bis hin zum auditorischen Kortex betreffen. Hierzu gehören unter anderem die Einwirkung von ototoxischen Substanzen, beispielsweise Medikamenten wie Salicylaten, Schleifendiuretika, platinhaltigen Chemotherapeutika, Aminoglycosiden, Quininen etc., organische Erkrankungen, sowohl entzündlicher (z.B. Mumps, Herpes Zoster, Meningitiden, Otitis media), als auch degenerativer (z.B. Otosklerose, Tympanosklerose, Presbyakusis), oder vaskulärer (insbesondere Arteriosklerose mit kardialer und/oder zerebraler Beteiligung)

Genese [9, 12, 19]. Erkrankungen des letztgenannten Formenkreises können, möglicherweise durch zunehmende Verschlechterung der zerebralen Mikroperfusion, auch unabhängig von der Hörfunktion mit Tinnitus assoziiert sein, worauf Daten aus epidemiologischen Studien hinweisen (siehe Kapitel 1.2.1) [9]. Dieser Zusammenhang könnte die Erklärung für die nachgewiesene Assoziation der bekannten allgemeinen Risikofaktoren, die unter anderem zur Entstehung des metabolischen Syndroms und arteriosklerotischer Prozesse führen können, mit Auftreten von Tinnitus darstellen: beispielsweise Rauchen oder Adipositas [5, 9].

Eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, hauptsächlich durch Pathologien im Kopf-Hals-Bereich gekennzeichnet, kann ebenfalls Auftreten von Ohrgeräuschen begünstigen. Beispielsweise begleitet Tinnitus häufig muskuloskelettale Erkrankungen im Bereich des Kiefergelenkes oder des Halses [12]. Bei einigen Krankheitsbildern gehört eine der speziellen Subformen des Tinnitus mitunter zu der charakterisierenden Symptomatik. Ein prominentes Beispiel ist M. Ménière mit niederfrequentem, brummendem Tinnitus als einem der Hauptsymptome [46]. Desweiteren berichtet ein Großteil der Patienten mit einem Akustikusneurinom über das Auftreten von Ohrgeräuschen, welche entweder durch den Tumor selbst, jedoch auch erst nach dessen chirurgischer Entfernung und der dadurch bedingten Schädigung des Hörnervs auftreten können [23, 47].

1.3 Pathophysiologie des Tinnitus

1.3.1 Periphere Entstehungsmodelle

Da Tinnitus eine bewusste akustische Wahrnehmung darstellt, muss hierzu eine Aktivierung in mindestens einem Teil des auditorischen Systems stattgefunden haben. Zunächst wurden Entstehungsmodelle postuliert, die den abnormen Aktivierungsprozess im peripheren Verlauf der Hörbahn, vorrangig im Bereich des Innenohres beziehungsweise im Verlauf des 8. Hirnnervs, sahen. Eine Theorie von Feldmann et al. führt beispielsweise die Wahrnehmung eines Phantomgeräusches auf eine Schädigung der Zellmembranen der inneren Haarzellen zurück. Die konsekutiv entstehenden Leckströme im synaptischen Spalt verursachen Veränderungen des Musters der Aktionspotentiale im afferenten Hörnerv, die vom zentralen auditorischen System als ein Geräusch infolge eines akustischen Reizes interpretiert werden [48].

Als ein anderes Beispiel eines peripheren Modells kann der salicylatinduzierte Tinnitus dienen. Durch die Einnahme von Salicylaten kann eine Aktivierung von kochleären N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren und wiederum eine Veränderung der Spontanaktivität mehrerer Bereiche im Verlauf der Hörbahn hervorgerufen werden, die fälschlicherweise zur Wahrnehmung eines Geräusches führt [49].

Die peripheren Entstehungsmodelle können insbesondere zur Erklärung von Ohrgeräuschen beitragen, die in Folge von Einnahme ototoxischer Substanzen beziehungsweise von Verletzungen oder raumfordernden Prozessen mit Beteiligung entsprechender anatomischer Strukturen auftreten oder in einem zeitlichen Zusammenhang mit Lärmtrauma oder Hörminderung stehen. Durch die Häufigkeit des Vorkommens vor allem letztgenannter Subtypen ist dieser Erklärungsansatz der primären pathologischen Prozesse für die meisten Tinnituspatienten zutreffend, da bei einem Großteil der Betroffenen Beeinträchtigungen der Hörfunktion (siehe Kapitel 1.2.6) und damit auch oft Schäden im peripheren Bereich der Hörbahn auszumachen sind.

1.3.2 Die Rolle des zentralen auditorischen Systems

Jedoch kommt Tinnitus auch bei Menschen vor, bei denen kein Hinweis auf periphere Entstehungsmechanismen entdeckt werden kann. Als Beispiel kann hier das Auftreten von Ohrgeräuschen bei gesunden Probanden in absoluter Stille, die unter anderem in schalldichten Räumen erzeugt werden kann, angeführt werden [50]. Zudem wurde gezeigt, dass Tinnitus durch Therapieversuche mit operativer Durchtrennung des akustischen Nerven nur selten besser wird [51]. Diese Beobachtungen legen nahe, dass abnormer auditorischer Input aus dem peripheren Bereich der Hörbahn, beispielsweise durch Haarzellschäden, zwar als einer der wesentlichen Trigger für die Entstehung eines Phantomgeräusches zu betrachten ist, jedoch allein für sich nicht ausreichend ist, um diese bewusste Geräuschwahrnehmung zu generieren und aufrechtzuerhalten [15]. Eine Beteiligung der zentralen Bereiche des auditorischen Systems am pathologischen Prozess scheint erforderlich. Eine Vielzahl an Arbeiten zeigt zum Teil komplexe Veränderungen der Funktion und Anatomie der entsprechenden Hirnareale auf und belegt deren wesentliche Rolle bei der Pathophysiologie des Tinnitus.

Als ein wesentlicher Mechanismus für die Entstehung der Tinnituswahrnehmung werden Veränderungen der spontanen Aktivität, also der spontanen stochastischen Aktionspotentialrate der Neuronen, angesehen [52, 53]. Basierend auf Erkenntnissen aus der Forschung am Tiermodell konnten diese in humanen Bildgebungsstudien entlang der wesentlichen Schaltstationen der Hörbahn festgestellt werden. Es zeigte sich ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den Veränderungen des wahrgenommenen Geräusches, ausgelöst durch diverse Manipulationen, und der meist im Sinne einer Erhöhung veränderten spontanen Aktivität in den entsprechenden Hirnregionen [52].

Bereits in den subcortikalen Zentren der Hörbahn konnten mehrere Arbeiten abnorme tinnitusbezogene neuronale Aktivität belegen. Bei Patienten mit unilateralem Tinnitus wurde im kontralateralen Colliculus inferior durch Darbietung eines externen Geräusches beziehungsweise

eines Musikreizes eine erniedrigte Aktivität beobachtet. Da dies auch zu erfolgreicher Maskierung des Tinnitus führte, wurden die Resultate als Zeichen einer erhöhten Spontanaktivität im Colliculus inferior interpretiert [7, 54]. Desweiteren konnten ähnliche Nachweise einer abnormen Steigerung der intrinsischen neuronalen Aktivität für das kontralaterale [7] beziehungsweise linksseitige [55] Corpus geniculatum mediale des Thalamus erbracht werden. Dieses Ergebnis ist für die weitere Erforschung der pathophysiologischen Prozesse des Tinnitus besonders interessant, da der Thalamus durch zahlreiche funktionelle wie strukturelle Verbindungen eine intensive Beziehung zu gesamtem Kortex sowie zahlreichen subkortikalen Strukturen aufweist und so eine wichtige Schaltstelle zwischen den verschiedenen neuronalen Netzwerken darstellt (s.u.).

Tinnitusbezogene Aktivierung des primären sowie sekundären auditorischen Kortex konnte ebenfalls wiederholt belegt werden. Bereits 1996 konnten Arnold und Kollegen metabolische Hyperaktivität der linken primären Hörrinde bei Tinnituspatienten mittels PET nachweisen [56]. Dieses Ergebnis wurde in einer Studie von Schecklmann und Kollegen bestätigt [57]. Tinnitusassoziierte Abweichungen der neuronalen Aktivität weisen in vielen Studien eine seitenbezogene Asymmetrie auf, die Ergebnisse zeigen sich jedoch inkonsistent und könnten somit Beteiligung unterschiedlicher Entstehungsmechanismen bei verschiedenen Subtypen der Erkrankung widerspiegeln. Während in oben genannten Arbeiten Veränderungen im linksseitigen auditorischen Kortex, unabhängig von der Lateralität des Tinnitus, dokumentiert wurden [56, 57], zeigte sich in anderen Studien veränderte Aktivität kontralateral zur Seite des wahrgenommenen Ohrgeräusches [55, 58]. Desweiteren haben Smits et al. symmetrische Aktivitätsveränderungen bei Patienten mit beidseitigem Tinnitus sowie ipsilateral bei Patienten mit rechtsseitig empfundenem Tinnitus beobachtet [7]. Ein Zusammenhang zwischen der überschießenden spontanen Aktivität der primären sowie sekundären Hörrinde und den klinischen Parametern des Tinnitus konnte auch für weitere klinische Merkmale hergestellt werden. So konnte eine positive Korrelation zwischen tinnitusbezogenem Distress [59] beziehungsweise der Lautstärke des Tinnitus [55, 60] und dem Ausmaß der neuronalen Aktivierung des auditorischen Kortex nachgewiesen werden.

Ein weiterer Beleg für die kausale Verbindung der neuronalen Hyperaktivität in den zentralen Anteilen des auditorischen Systems und der Empfindung eines Phantomgeräusches konnte mittels repetitiver transkranieller magnetischer Stimulation (rTMS) erbracht werden. Diese nichtinvasive Technik nutzt das Prinzip des Elektromagnetismus, um neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen zu verändern [52]. Bei Anwendung über einem bestimmten kortikalen Bereich ist rTMS in der Lage, eine passagere Störung der neuronalen Aktivität sowohl in dieser

direkt stimulierten Region als auch in damit über funktionelle Verbindungen vernetzten Bereichen zu induzieren. Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass durch Anwendung von rTMS über der Temporalregion die Aktivität im primären auditorischen Kortex und in weiteren damit verbundenen Bereichen, unter anderem im Thalamus, gesenkt werden kann. In Verbindung mit der Beobachtung, dass durch rTMS die Intensität des Tinnitus vorübergehend vermindert werden kann, konnte somit eine direkte Beteiligung dieser Hirnstrukturen an der Generierung des Tinnitus gezeigt werden [52, 61].

Desweiteren wurden nicht nur Abweichungen der spontanen neuronalen Aktivität, sondern auch Veränderungen der Konnektivität der einzelnen Regionen beobachtet. Das Modell der sogenannten thalamokortikalen Dysrhythmie sieht als wesentlichen Entstehungsmechanismus eine abnorm gesteigerte, gekoppelte Theta-Gamma-Aktivität mit Oszillationsfrequenzen von über 30Hz zwischen und in den Regionen mit üblicherweise dominierender niederfrequenter Alpha-Aktivität, vorrangig zwischen den retikulären Kernen des Thalamus und dem primären auditorischen Kortex. Diese synchronisierten Aktivitätsmuster zeigen normalerweise eine Kommunikation zwischen den an Wahrnehmung des sensorischen Reizes beteiligten Kortexarealen an, ausgelöst durch entsprechenden Input aus der auditorischen Peripherie. Bei Tinnituspatienten wurden sie jedoch wiederholt auch in Ruhe dokumentiert [62, 63]. Diese Beobachtung führt zur Annahme, dass persistierend aktive synchronisierte Aktivitätsmuster die physiologische Inhibierung der kortikalen Neurone verhindern und so zur Wahrnehmung eines Geräusches führen [62]. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der empfundenen Lautstärke des Tinnitus und dem Grad der synchronisierten Gamma-Aktivität im kontralateralen auditorischen Kortex bei unilateralem Tinnitus gezeigt werden [64].

Die Assoziation zwischen der Frequenz des Tinnitus und der Frequenz des Hörverlustes ist wiederholt dokumentiert worden [55, 65, 66]. Als ursächlicher Mechanismus hierfür wurde unter anderem die Reorganisation der tonotopischen Karten in den zentralen Anteilen der Hörbahn postuliert. Sowohl der primäre auditorische Kortex, als auch die subkortikalen Strukturen des auditorischen Systems weisen eine durchgehende tonotopische Gliederung auf. Durch die Deprivation des sensorischen Inputs einer bestimmten Frequenz aus den peripheren Anteilen der Hörbahn werden in zentralen Bereichen, die die entsprechende Frequenz abbilden, neuronale Plastizitätsvorgänge angestoßen, die zu gesteigerter Aktivität der Neuronenverbände am Rand der Läsion, Expansion dieser Bereiche und somit Überrepräsentation der angrenzenden Frequenzen im primären auditorischen Kortex führen. Diese Prozesse führen zur Wahrnehmung eines Tinnitussignals der entsprechenden Frequenz. Mühlnickel und Kollegen konnten dieses Erklärungsmodell durch ihre Arbeit untermauern und zeigten eine positive Korrelation

zwischen dem Ausmaß der Reorganisation der tonotopischen Karten und dem Schweregrad des Tinnitus auf [67]. In anderen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die tonotopische Reorganisation der zentralen Anteile der Hörbahn für die Entstehungsprozesse des Tinnitus nicht zwingend erforderlich ist [68].

Basierend auf den oben aufgeführten Erkenntnissen zur Pathophysiologie des Tinnitus und unterstützt durch Resultate eigener Forschungsarbeit, stellten Eggermont und Kollegen eine zusammenfassende Hypothese zu der Rolle des auditorischen Systems bei der Entstehung des Tinnitus auf, die im Wesentlichen drei folgend genannte Mechanismen aufführt: Durch die Reduktion des sensorischen Inputs aus den peripheren Anteilen des auditorischen Systems entstehen in den entsprechenden zentralen Regionen kompensatorische Verschiebungen in der Balance zwischen der exzitatorischen und inhibitorischen Funktion der beteiligten Neuronenverbände. Als unerwünschte Nebenwirkung kann dies in den deafferenzierten Regionen zu erhöhter spontaner neuronaler Aktivität sowie Veränderungen der zeitlichen Abfolge der Aktionspotentialmuster, die eine Erhöhung des Grades der Phasensynchronisierung dieser Muster bewirken, führen. Diese Veränderungen stoßen zudem die Reorganisation der tonotopischen Gliederung dieser Bereiche des primären auditorischen Kortex sowie der auditorischen Anteile des Thalamus an. Im gegenseitigen Wechselspiel führen diese Prozesse zur Entstehung eines Phantomgeräusches [53, 69]. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass eine Wiederherstellung oder Verbesserung der Hörfähigkeit auch zur Besserung des Tinnitus, im Sinne der Umkehr der neuronalen Plastizitätsvorgänge, führen kann [70].

1.3.3 Die Rolle der neuronalen Netzwerke

Die bisherigen Forschungsergebnisse untermauern die Annahme der wesentlichen Funktion des auditorischen Systems bei der Entstehung des Tinnitussignals. Doch die Wahrnehmung eines Phantomgeräusches führt bei weitem nicht bei jedem Patienten zum klinischen Bild der Tinnituserkrankung. Die im auditorischen System ablaufenden pathologischen Prozesse bilden somit die Komplexität des Syndroms nicht hinreichend ab. Wesentliche Aspekte wie die Chronifizierung des Tinnitus sowie die Entstehung und das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung durch das Geräusch bedürfen weiterer Erklärungsansätze. Vor allem die Entstehung des Leidensdrucks, der keinen Zusammenhang mit psychoakustisch messbaren Parametern aufweist und einer großen inter- sowie intraindividuellen Variabilität unterliegt, deutet eine Beteiligung weiterer zentraler Verarbeitungsprozesse an.

Jastreboff und Kollegen entwickelten durch das neurophysiologische Modell des Tinnitus eine der ersten wegweisenden Theorien zu der Rolle der Zusammenarbeit der non-auditorischen Gehirnareale bei der Manifestierung des Krankheitsbildes [71]. Gemäß dieses Modells entsteht

das initiale Tinnitussignal erstmalig aus einer aberranten neuronalen Aktivität im auditorischen System, wird in den subkortikalen Zentren der Hörbahn als auditives Signal detektiert und im primären auditorischen Kortex wahrgenommen. Durch Lenkung der kognitiven Aufmerksamkeit auf das unbekannte Geräusch werden weitere, mit dem auditorischen Kortex vernetzte Bereiche aktiviert, vorrangig das limbische und das autonome System. Dies führt zu negativer emotionaler Assoziation und einer Stressreaktion. Der wesentliche Mechanismus für die Manifestierung der Erkrankung und der Kernpunkt dieses Modells sind durch die Beteiligung dieser Netzwerke ausgelöste Konditionierung des Reflexes und der unbewusste Lernprozess, die bei erneutem Auftreten des Geräusches zu automatischer Aktivierung des limbischen und autonomen Systems durch bloßes Vorhandensein des Tinnitus führen. Zusätzlich erfolgt durch Rückkopplungen bis in die subkortikale Detektionsebene eine Verstärkung der Aktivierung aller darüber liegenden Ebenen und somit eine stete Verfestigung der Reflexantwort. Dies führt zur Chronifizierung des Tinnitus und Entstehung des steten tinnitusbezogenen Distresses [71, 72]. Wird das Tinnitussignal jedoch nicht als bedeutsam eingestuft, verliert sich die Aufmerksamkeit auf ihn. Durch erfolgreiche Habituation kann der Prozess der Konditionierung und somit das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung positiv beeinflusst werden, was Jastreboff und Kollegen durch die erfolgreiche Anwendung der von ihnen entwickelten Retrainingstherapie zeigen konnten [40]. Da das Tinnitussignal an sich auch bei diesen Patienten unverändert bleibt, konnte durch das Therapiekonzept die These, dass der Leidensdruck und damit die persönliche Belastung durch Tinnitus erst durch Aktivierung höherer neuronaler Verarbeitungsebenen und unabhängig von der primären Genese des Signals entsteht, bestätigt werden [40]. Eine umfassende Weiterentwicklung auf diesem Forschungsgebiet stellten De Ridder und Kollegen in einem komplexen Modell zur Entstehung und Chronifizierung des Tinnitus vor. Den Mechanismus der Entstehung des initialen Tinnitussignals sehen sie ebenfalls in der veränderten neuronalen Aktivität in der Hörbahn, ausgelöst durch Deprivation des sensorischen Inputs. Diese wird im primären auditorischen Kortex als ein Geräusch interpretiert, welches normalerweise durch Rückkopplungsprozesse unterdrückt und somit ausgeblendet wird. Kommt es jedoch zu einer gleichzeitigen Aktivierung weiterer neuronaler Netzwerke, wird das Tinnitusgeräusch zu einer bewussten aversiven Empfindung [73]. Die Evaluation und Einstufung des Geräusches als relevant erfolgt durch die funktionelle Konnektivität des auditorischen Kortex mit frontalen und parietalen Regionen, dem dorsalen anterioren cingulären Kortex (ACC) und der anterioren Insula. Diese Areale werden als Prioritäts- und Bewusstseinsnetzwerk beschrieben [74]. Gleichzeitig erfolgt durch Aktivierung des sogenannten unspezifischen Distressnetzwerkes, an dem vorrangig Amygdala, dorsaler ACC und subgenualer ACC, anteriore

Insula, parahippocampale Region und Hippocampus beteiligt sind, die affektive Beurteilung des neuen sensorischen Eindrucks und somit die Einstufung als störend und aversiv [75]. Die Assoziation des Geräusches mit Distress wird durch die ebenfalls simultane Aktivierung des Gedächtnis- und Lernnetzwerkes verfestigt, dessen wesentliche Strukturen Amygdala, die parahippocampale Region sowie Hippocampus darstellen. Der kontinuierliche Lernprozess führt zur Persistenz der bewussten Aufmerksamkeit auf das Phantomgeräusch und Verankerung des diesbezüglichen Distresses [73]. Veränderungen der Aktivität des Distressnetzwerkes wurden ebenfalls bei anderen negativen sensorischen Empfindungen, wie beispielsweise Phantomschmerz, beobachtet und korrelieren mit dem Ausmaß des resultierenden Leidensdruckes [76]. Die Kernaussage dieses Entstehungsmodells ist die Notwendigkeit der parallelen Aktivierung mehrerer, ineinandergreifender dynamischer Netzwerke, um eine bewusste aversive Empfindung zu generieren. Entsprechende Phantomempfindungen können demnach durch Veränderungen an vielen Schaltstellen dieser Netzwerke generiert werden [73].

Das von De Ridder und Kollegen erarbeitete Entstehungsmodell stützt sich auf die Ergebnisse zahlreicher einzelner Untersuchungen, die die Assoziation der Veränderungen oben genannter zerebraler Strukturen mit Tinnitus belegen. Beispielsweise wurden Veränderungen in den Regionen beobachtet, die in die bewusste Wahrnehmung und Steuerung der Aufmerksamkeit, wie frontale und parietale Regionen einschließlich des präfrontalen Kortex [77-79], involviert sind. Desweiteren konnte bei den Tinnituspatienten eine erhöhte Aktivierung in mehreren Strukturen des limbischen Systems, wie ACC, parahippocampale Region und Amygdala [76, 80, 81] festgestellt werden. Studien zum Zusammenhang zwischen der negativen affektiven Symptomatik und zerebralen Veränderungen zeigten eine Korrelation zwischen dem Auftreten und dem Ausmaß des tinnitusbezogenen Distresses und aberranter synchronisierter Aktivität zwischen Insula, ACC, Amygdala sowie parahippocampalen Region [76], ebenso zwischen präfrontalem Kortex, ACC, dem temporalen Kortex und frontalen und parietalen Regionen [77, 82, 83].

Die Überlappung der in die Manifestation des Tinnitus involvierten Netzwerke wird durch Beteiligung gleicher zerebraler Strukturen an mehreren Netzwerken deutlich. Desweiteren sind subgenualer ACC, dorsaler ACC, Insula und Amygdala Bestandteile des zentralen autonomen Nervensystems, Amygdala, cingulärer Kortex, parahippocampale Region sowie Hippocampus gehören zum limbischen System. Die beobachteten Veränderungen der funktionellen Verbindungsaktivität dieser Strukturen zeigen Beteiligung des autonomen und limbischen Systems an der Manifestierung der Tinnituserkrankung und stellen die Verbindung zum neurophysiologischen Modell von Jastreboff et al. her [73].

1.4 Voxelbasierte Morphometrie

1.4.1 Methode

Die Entwicklung der Methoden der modernen Bildgebung, unter anderem der Magnetresonanztomographie (MRT), ermöglichte die Erforschung funktioneller sowie struktureller Veränderungen im Gehirn und trug somit maßgebend zur Klärung der Pathophysiologie vieler neurologischer Krankheitsbilder bei. Die ersten morphometrischen Studien, die sich mit den morphologischen Unterschieden der Gehirnsubstanz zwischen Patientengruppen und Kontrollen befassten, erforderten noch händische Ausmessungen und Inspektion der im Vorfeld bestimmten Hirnregionen. Die Notwendigkeit einer a-priori Hypothese sowie eine hohe Anzahl möglicher Fehlerquellen limitierten die Ergebnisauswertung [84].

Mit der Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) wurde von Ashburner und Friston ein Forschungsinstrument entwickelt, das eine automatisierte quantitative Beschreibung der Anteile der grauen und weißen Substanz sowie der Liquorräume im Gehirn ermöglicht. Damit bot das Verfahren erstmalig die Möglichkeit eines untersucherunabhängigen, umfassenden Vergleiches der anatomischen Strukturen über das gesamte Gehirn hinweg. Als weiterer Vorteil entfiel die Notwendigkeit der Erstellung einer a-priori Hypothese [84].

Der englische Begriff Voxel wird aus den Begriffen „volumetric“ und „Pixel“ abgeleitet, entspricht also dem dreidimensionalen Äquivalent eines Pixels. Jeder MRT-Datensatz besteht aus einer gewissen Anzahl dieser Volumeneinheiten, deren Größe durch Auflösung und Schichtdicke des Scans definiert ist und deren Intensitätswerte durch die Magnetresonanzeigenschaften des jeweiligen Hirngewebes im entsprechenden Voxel bestimmt werden. Das Prinzip der VBM ist es, nach Ausgleich der morphologisch bedingten Unterschiede der Gehirne mittels Normalisierung und der Anpassung aller Bilder der Probanden in denselben stereotaktischen Raum, einen voxelweisen Vergleich der Intensitätswerte der sich neuroanatomisch entsprechenden Bildpunkte durchzuführen. Dadurch werden regionale Unterschiede in Konzentration oder Volumen der grauen Substanz zwischen zwei Probandengruppen herausgearbeitet. Da jeder Voxel einzeln verglichen wird, ist die Methode damit in der Lage, feinste strukturelle Abweichungen genau zu lokalisieren [84, 85].

1.4.2 Anwendungsbereiche und Limitationen

Seit der Einführung der Methode wurden sowohl pathologische als auch physiologische Veränderungen des Gehirns in vielen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Durch diese Studien konnten wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden, die zum Teil das Gegenteil der bisher gültigen Annahmen hinsichtlich der Pathophysiologie der untersuchten Krankheitsbilder be-

weisen konnten. Ein prominentes Beispiel ist die Arbeit von May et al., die in ihrer Studie zu Clusterkopfschmerz der gültigen Theorie der Vasodilatation als Schmerzursache widersprachen [86]. Die festgestellten Veränderungen der Dichte der grauen Substanz des posterioren Hypothalamus legten auch bei dieser Erkrankung eine zentrale Ursache nahe. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wurde für diese Art des Kopfschmerzes eine neue Therapiemethode mittels elektrischer Hirnstimulation entwickelt [87].

Verschiedene weitere neurologische Krankheitsbilder konnten nun auch hinsichtlich ihrer möglichen morphologischen Veränderungen näher beleuchtet werden. Vor allem wissenschaftliche Untersuchungen zu Krankheiten mit vielen offenen Fragen zu deren Pathogenese wie Demenz [88], Epilepsie [89], oder seltenen Erkrankungen wie beispielsweise corticobasalen Degeneration [90] konnten von den Vorteilen des Verfahrens profitieren.

Good et al. untersuchten physiologische Unterschiede in der Hirnsubstanz, bedingt durch Alterungsprozesse und Geschlecht bei gesunden Probanden [91, 92]. Es wurde eine globale lineare Abnahme der grauen Substanz mit zunehmendem Alter, bei Männern deutlicher ausgeprägt, festgestellt. Zusätzliche signifikante Unterschiede zwischen den Männern und Frauen zeigten sich in den Volumina zahlreicher Gehirnareale, unter anderem in der linken Temporalregion, dem rechten Heschl'schen Gyrus und rechten frontalen Kortex. Zudem fand sich geschlechtsunabhängig eine lokal stärkere altersabhängige Volumenminderung in den Bereichen der Insula, der parietalen Regionen und dem cingulären Kortex. Nach aktueller Studienlage wurden bei einem großen Teil der von Good et al. genannten Hirnregionen auch Veränderungen in Bezug auf Tinnitus aufgezeigt (siehe Kapitel 1.3 sowie 1.5). Dieser Sachverhalt ist für das Design der tinnitusbezogenen Studien von besonderer Relevanz und verdeutlicht die methodischen Herausforderungen bei der Auswahl der Probanden und der Ergebnisauswertung. Zusätzlich werden dem Verfahren aufgrund großer morphologischer Varianz der Gehirne selbst sorgfältig gematchter Probandengruppen methodische Grenzen gesetzt. Schon die unterschiedliche Größe der Gehirne bedingt den Einsatz nicht-linearer mathematischer Operationen sowohl bei der Vorverarbeitung als auch bei statistischer Auswertung und birgt damit eine potentielle Fehlerquelle, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist [84].

Limitiert wird die Methode zudem durch ihre Abhängigkeit von der Güte der Überlagerung der einzelnen Bilder sowie von gutem Kontrast zwischen der grauen und weißen Substanz der zugrunde liegenden Gehirnaufnahmen. Die dadurch entstehende Abhängigkeit vom Scanner und MR-Sequenz erfordert unter anderem, dass alle zur Analyse bestimmten Bilder vom selben Scanner stammen und mit der gleichen MR-Sequenz erzeugt werden, deren Auflösung und Schichtdicke die technischen Grenzen des Verfahrens bestimmt. Die Vergleichbarkeit der

Ergebnisse verschiedener Studien wird durch die Folgen der Benutzung unterschiedlicher Geräte weiter erschwert.

1.5 Stand der Forschung

1.5.1 Studien zu tinnitusassoziierten strukturellen zerebralen Veränderungen

Mit Hilfe von VBM konnten weitere Belege für die Beteiligung zentraler zerebraler Strukturen an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Tinnitus gesammelt werden, indem nun auch morphologische Abweichungen in den verschiedenen Hirnregionen der Tinnituspatienten nachgewiesen wurden. Die Ergebnisse einzelner Studien präsentieren sich heterogen, doch zeigten sich gleiche Areale betroffen, die schon in den Arbeiten mit funktioneller Bildgebung Abweichungen der neuronalen Aktivität aufwiesen. Dadurch können die Ergebnisse aus den funktionellen Studien und daraus abgeleitete Modelle zur Pathophysiologie des Tinnitus unterstützt und weiter ausgearbeitet werden.

Innerhalb des auditorischen Systems fanden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen tinnitusassoziierte strukturelle Abweichungen bereits subkortikal in den folgenden Schaltstellen: Im rechtsseitigen Colliculus inferior wurde eine Volumenabnahme der grauen Substanz, unabhängig von der Lateralität des Tinnitus, festgestellt [93], im Corpus geniculatum mediale des Thalamus, ebenfalls rechtsbetont, eine Konzentrationssteigerung [50]. Auf kortikaler Ebene wurde eine Verminderung des Volumens der medialen Anteile des Heschl'schen Gyrus festgestellt, ipsilateral zur betroffenen Seite bei einseitig empfundenem Tinnitus sowie beidseitig bei bilateralem Tinnitus, wobei in dieser Studie die Volumenmessung durch direkte Analyse der Schnittbilder erfolgte [94]. In einer weiteren Studie konnte ebenfalls eine Verminderung der grauen Substanz beider Temporallappen beobachtet werden, der primäre auditorische Kortex war jedoch nur auf der rechten Seite betroffen [95]. Im Gegensatz dazu wurde in zwei Studien eine Zunahme des Volumens innerhalb der auditorischen Anteile des temporalen Kortex dokumentiert: Boyen und Kollegen stellten bei Tinnituspatienten eine Volumenzunahme des linken primären auditorischen Kortex fest [96], Mahoney et al. eine relative Vergrößerung über den gesamten rechten posterioren superioren temporalen Gyrus [97].

In vielen non-auditorischen Gehirnregionen, die funktionell mit dem auditorischen System vernetzt sind und die nach den Erkenntnissen aus den funktionellen Bildgebungsstudien eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung des Tinnitus spielen (siehe Kapitel 1.3.3), konnten ebenfalls strukturelle Veränderungen beobachtet werden. Erstes wegweisendes Ergebnis brachte die Arbeit von Mühlau und Kollegen, die eine Volumenabnahme in der subcallosen Region inklusive des Nucleus accumbens sowie des ventromedialen präfrontalen Kor-

tex zeigen konnten [50] und damit eine tinnitusassoziierte Veränderung in limbischen und paralimbischen Arealen. Die Beobachtung einer Reduktion der grauen Substanz des ventromedialen präfrontalen Kortex konnte seitdem durch mehrere Studien bestätigt werden [80, 98]. In einer Arbeit zeigte sich zudem der dorsomediale präfrontale Kortex betroffen [98]. In einer weiteren Studie wurde eine Reduktion der kortikalen Dicke über den gesamten rechtsseitigen präfrontalen Kortex festgestellt, unabhängig von der Lateralität des Tinnitus [95]. Weitere Hinweise zur Beteiligung des limbischen Systems wurden durch den Nachweis einer Verminderung der kortikalen Dicke des ACC [95] sowie des Volumens des linken Hippocampus dokumentiert, ebenfalls ohne Zusammenhang mit der Lateralität des Tinnitus [93].

Desweiteren konnten in zwei Arbeiten Hinweise auf Veränderungen der Konnektivität verschiedener Hirnregionen beider Hemisphären durch Untersuchungen der weißen Substanz im Corpus callosum erbracht werden. So zeigten Aldhafeeri et al. eine gestörte Integrität der weißen Substanz in Bahnen, die präfrontalen Kortex, Temporallappen, Thalamus und Bereiche des limbischen Systems verbinden [95]. Diesch et al. konnten geschlechtsabhängige Abweichungen des Volumens verschiedener Anteile des Corpus callosum bei Tinnituspatienten nachweisen [99]. Aus den festgestellten strukturellen Defiziten in den Verbindungstrakten schließen die Autoren auf Veränderungen der funktionellen Verbindungen zwischen den bei der Tinnituserstehung beteiligten Hirnregionen.

1.5.2 Zerebrale Veränderungen in Abhängigkeit von klinischen Charakteristika des Tinnitus

Die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen des Tinnitus sowie die Einordnung der Studienergebnisse stellt die Fachwelt nicht zuletzt durch die ausgeprägte Variabilität des Krankheitsbildes vor eine Herausforderung. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Identifizierung einzelner Subgruppen der Tinnituspatienten, wozu Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen den klinischen Charakteristika des Syndroms und den intrazerebralen Veränderungen einen wesentlichen Beitrag leisten. In einigen Arbeiten konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass Tinnituspatienten in Abhängigkeit von deren klinischen Charakteristika sowohl anatomische als auch funktionelle Unterschiede im Gehirn aufweisen, wobei die meisten Resultate aus funktionellen Bildgebungsstudien stammen. Vorhandene Daten zu tinnitusbezogenen strukturellen Abweichungen bestehen vorrangig aus Ergebnissen der Kontrastdesignstudien, die auf einem Vergleich zwischen dem generellen Vorhandensein oder Abwesenheit des Phantomgeräusches, also einem Vergleich der Tinnituspatienten mit gesunden Kontrollpersonen, beruhen (siehe Kapitel 1.5.1). Zur Frage des Einflusses einzelner klinischer Ausprägungen des Tinnitus auf die Morphologie der grauen Substanz kann zum

aktuellen Zeitpunkt nur auf wenige Arbeiten zurückgegriffen werden. Daher erfolgt an dieser Stelle ein Überblick über Resultate beider Vorgehensweisen für folgende für diese Studie relevante klinische Parameter: den durch Tinnitus ausgelösten Leidensdruck, Lateralität und Dauer der Erkrankung.

Der tinnitusbezogene Distress stellt einen wesentlichen klinischen Aspekt der Erkrankung dar. Die Mechanismen seiner Entstehung und der Zusammenhang mit den mittels Bildgebung messbaren pathophysiologischen Prozessen wurden im Vergleich zu den anderen Parametern ausführlich untersucht. Mit Distress assoziierte morphologische Abweichungen der grauen Substanz konnten in einer Studie nachgewiesen werden. Dabei stellte man eine positive Korrelation der kortikalen Dicke der anterioren Insula und des Schweregrades des Tinnitus fest [98]. Für die gleiche Gehirnregion konnte zudem eine Abhängigkeit einer abnorm gesteigerten Verbindungs- sowie spontanen Aktivität vom Ausmaß der individuellen Belastung gezeigt werden [76, 100]. Die Inselrinde ist unter anderem in die Steuerung des autonomen Nervensystems involviert und weist zahlreiche Verbindungen, unter anderem zu Amygdala und Hippocampus, auf. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Distressentstehung und –manifestation mit der Aktivierung der autonomen und limbischen Systeme einhergeht (siehe auch Kapitel 5.2.2).

Auf funktioneller Ebene zeigte sich eine positive Korrelation des Schweregrades des Tinnitus mit abnormen Aktivitätsmustern im rechten temporalen Kortex inkl. des auditorischen Kortex [59, 83], sowie mit gesteigerter Konnektivität des temporalen Kortex mit präfrontalem und orbitofrontalem Kortex sowie parietalen Region in einer weiteren Studie [77]. Desweiteren wurden mit Distress assoziierte Veränderungen der neuronalen Aktivität sowie Konnektivität in mehreren non-auditorischen Gehirnregionen dokumentiert: in der frontalen, temporalen, parietalen und parahippocampalen Region, dem Hippocampus, dem cingulären Kortex, der Insula sowie Amygdala [57, 75, 76, 82, 100]. Die genannten Areale stellen Anteile multipler funktioneller neuronaler Netzwerke dar, die unter anderem in die Steuerung der Aufmerksamkeit, der emotionalen Verarbeitung sowie der Lern- und Gedächtnisprozesse involviert sind und die Komplexität der an der Entstehung der aversiven Reaktion gegenüber dem Ohrgeräusch beteiligten zerebralen Prozesse anzeigen. Für weitere Informationen siehe Kapitel 1.3.3, 5.2.1 sowie 5.2.2.

Zerebrale Veränderungen, die eine Abhängigkeit von der Lateralität des empfundenen Phantomgeräusches zeigen, wurden vorwiegend im Verlauf der Hörbahn identifiziert. So wiesen Schneider et al. strukturelle Defizite des Heschl'schen Gyrus bei Tinnituspatienten in der ipsilateralen Hemisphäre bei unilateralem und in beiden Hemisphären bei bilateralem Tinnitus nach [94]. Die Messungen der neuronalen Aktivität im primären auditorischen Kortex ergaben

ebenfalls wiederholt einen Zusammenhang mit der Seitenpräferenz des Tinnitus. In mehreren Studien wurde eine asymmetrische tinnitusassoziierte Hyperaktivität der Hörrinde kontralateral zu der Seite, auf der das Geräusch wahrgenommen wurde, festgestellt [55, 58]. Smits et al. dokumentierten dagegen ipsilaterale Aktivierung der primären Hörrinde bei rechtsseitigem Tinnitus, die für Patienten mit linksseitigem Tinnitus nicht bestätigt werden konnte [7]. Außerhalb der Hörbahn konnten Vanneste et al. einen Zusammenhang zwischen dem Aktivierungsgrad der kontralateralen parahippocampalen Region und der Seite des wahrgenommenen Geräusches herstellen [60].

Mit der Tinnitusdauer assoziierte morphologische Abweichungen in der grauen Substanz konnten aktuell in einer Studie gezeigt werden. Leaver und Kollegen wiesen eine positive Korrelation der kortikalen Dicke im Bereich des postzentralen Gyrus und der Dauer der Erkrankung nach, die Rolle dieser Gehirnregion in der Pathophysiologie des Tinnitus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt [98]. Auf funktioneller Ebene konnte bei den Patienten mit chronischem gegenüber dem Kollektiv mit akutem Tinnitus erhöhte spontane elektrische Aktivität in primärem auditorischem Kortex, dorsalem ACC und Insula [101] und in einer weiteren Arbeit ebenfalls erhöhte metabolische Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex, inferioren frontalen Kortex und posterioren cingulären Kortex, jeweils rechtsseitig [57], dokumentiert werden. Die abnorme funktionelle Verbindungsaktivität zwischen verschiedenen an der Manifestation der Ohrgeräusche beteiligten Gehirnregionen scheint sich mit zunehmender Dauer des Tinnitus ebenfalls zu verändern. Während sich zu Beginn der Erkrankung die tinnitusassoziierte Erhöhung der Gamma-Konnektivität auf den linksseitigen auditorischen Kortex konzentriert, zeigten sich für Patienten mit länger als 4 Jahre andauerndem Tinnitus eine Ausbreitung und Umverteilung der beteiligten neuronalen Netzwerke zugunsten der Verbindungen zwischen frontalen und parietalen Regionen sowie der linksseitigen parahippocampalen Region und Insula [78, 101]. Die dargestellten Ergebnisse belegen wesentliche Beteiligung der non-auditorischen Gehirnareale an der Chronifizierung des Tinnitus, wie sie von De Ridder et al. in ihrem Entstehungsmodell beschrieben wurde (siehe Kapitel 1.3.3).

Insgesamt zeigt sich der Zusammenhang des Tinnitus mit sowohl anatomischen als auch funktionellen intrazerebralen Veränderungen nach dem bisherigen Kenntnisstand heterogen. Studien liefern hierzu zum Teil widersprüchliche Ergebnisse selbst unter Anwendung des gleichen bildgebenden Verfahrens. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind die bisherigen Resultate der Forschungsarbeit unter Anwendung der Methode der voxelbasierten Morphometrie. Diese zeigen zum aktuellen Zeitpunkt ebenfalls ein hohes Maß an Heterogenität, die meisten Studien auf diesem Gebiet kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Viele der

bisher identifizierten Strukturen wurden in einzelnen Studien beschrieben. Eine Wiederholung des Nachweises deren Beteiligung konnte nur selten in einer weiteren Arbeit erbracht werden (siehe Kapitel 1.5.1). Einige Arbeiten konnten keine tinnitusassoziierte morphologische Veränderungen feststellen [43, 102] beziehungsweise kamen, vor allem in Bezug auf die Beteiligung des auditorischen Kortex, zu kontroversen Resultaten [94, 96, 97]. Zudem präsentieren sich die erzielten Ergebnisse zwar signifikant, jedoch mitunter durch niedrige statistische Teststärke belastet. Weiterführende Diskussion hierzu bietet Kapitel 5.3.

Die Heterogenität der Ergebnisse ist insbesondere enttäuschend, da VBM ein Verfahren mit vielen Vorteilen für die bildgebende Forschung (siehe Kapitel 1.4) darstellt. Vorrangig durch die im Vergleich zu den zuvor verfügbaren Methoden sich bietende hohe räumliche Auflösung wurden nach der Einführung der Methode große Erwartungen in diese Technik gesetzt, zu vermutende zerebrale Veränderungen bei Tinnituspatienten erfassen zu können. Angesichts der inkonsistenten Resultate besteht nach wie vor weiterer Bedarf an wissenschaftlicher Arbeit, um die Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen in ein umfassendes Konzept einzubinden und den Stellenwert des Verfahrens auf diesem Forschungsgebiet zu evaluieren.

2 Fragestellung

Tinnitus stellt ein häufig vorkommendes Phänomen dar, das in schweren Fällen zu weitreichenden gesundheitlichen sowie sozialen Folgen für die Betroffenen führen kann. Sowohl diagnostische als auch therapeutische Möglichkeiten sind jedoch nach wie vor begrenzt und Gegenstand der Forschung. Hierfür ist, bedingt durch die große Heterogenität sowie den subjektiven Charakter des Krankheitsbildes, die Identifizierung spezifischer Subformen des Tinnitus von großem wissenschaftlichem Interesse. Einen Aspekt der Arbeit auf diesem Gebiet stellt die Erforschung eines möglichen Zusammenhangs der klinischen Charakteristika mit den Veränderungen im Gehirn dar. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen vor allem Ergebnisse aus Studien vor, die den Einfluss einiger prägender Merkmale auf Veränderungen der neuronalen Aktivität sowie Konnektivität mittels funktioneller Bildgebung untersuchten. Gegenstand der vorliegenden Studie war, mögliche Abweichungen in der Anatomie zu identifizieren. Wir untersuchten den Einfluss folgender wesentlicher Merkmale auf das Volumen der grauen Substanz der Patienten mit Tinnitus: tinnitusbezogener Distress, Lateralität und Dauer der Erkrankung.

Die bisherigen diesbezüglichen Forschungsergebnisse zeigen ein komplexes Bild möglicher zerebraler Veränderungen, wobei der Vergleich durch die Anwendung verschiedener Bildgebungs- und Auswertungsverfahren sowie jeweilige methodische Limitationen der Studien erschwert wird. In der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, einige dieser Einschränkungen zu umgehen und somit einen weiteren Beitrag zur Klärung der Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung der Ohrgeräusche sowie des diesbezüglichen Leidensdruckes zu leisten. Für unsere Studie stand ein großes Patientenkollektiv zur Verfügung. Zu allen Teilnehmern wurden umfassende klinische Daten erhoben, was eine Kontrolle der Ergebnisse auf möglichen Einfluss der wesentlichen Störvariablen Alter, Geschlecht und Hörfunktion ermöglichte. Zudem wurden die Ergebnisse anhand einer zweiten, unabhängigen Patientengruppe überprüft.

Desweiteren wurde mit dem Verfahren der voxelbasierten Morphometrie ein Auswertungsverfahren mit großer räumlicher Präzision bei der Erfassung regionaler neuroanatomischer Unterschiede gewählt. Doch auch unter Anwendung dieser Methode zeigen die Resultate der bisherigen VBM-basierten Untersuchungen zu tinnituspezifischen Veränderungen nur begrenzt Übereinstimmung (siehe Kapitel 1.5). Daher bestand ein weiteres Ziel dieser Arbeit darin, an einer großen und klinisch gut charakterisierten Stichprobe der Frage nachzugehen, ob VBM eine geeignete Methode ist, um tinnitusbezogene intrazerebrale Abweichungen hinreichend identifizieren zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Sämtliche Patienten gaben nach einer ausführlichen Aufklärung über das Ziel und Vorgehen dieser Studie eine schriftliche Einverständniserklärung zu ihrer Teilnahme ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg genehmigt. Die Aufklärung sowie die erforderlichen Untersuchungen erfolgten gemäß Bestimmungen der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki.

Die Teilnehmer für diese Studie wurden aus Patienten des Tinnituszentrums Regensburg rekrutiert, der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf die Jahre 2004-2009. Alle Patienten wurden umfassend HNO-ärztlich sowie psychiatrisch untersucht, wobei unter anderem Daten zu folgenden klinischen Charakteristika des Tinnitus erhoben wurden: Lateralität, Dauer und Belastung/Distress. Zur Erfassung von tinnitusbezogenem Distress wurde der Tinnitus Fragebogen nach Goebel und Hiller benutzt (siehe Kapitel 1.2.3). Dieser wurde von den Patienten am Tag der Kernspintomographie ausgefüllt. Keiner der Studienteilnehmer wies Anzeichen eines M. Ménière, eines objektiven Tinnitus oder, abgesehen von dem bekannten Tinnitus, weiterer audiologischer Pathologien außer einem Hörverlust auf. Ebenfalls wurden anamnestisch keine schwerwiegenden Vorerkrankungen, insbesondere keine manifesten neurologischen oder psychiatrischen Störungen, festgestellt. Vorhandensein von bekannten Kontraindikationen zur Durchführung einer Kernspintomographie führte zum Ausschluss aus der Studie. Zudem wurden die erhobenen Kernspindaten gezielt auf Anzeichen von Artefakten untersucht und die entsprechenden Datensätze ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 335 Patienten eingeschlossen und auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 257 Patienten, für die eine audiometrische Untersuchung verfügbar war. Zur Feststellung der Hörfunktion wurde pro Teilnehmer ein standardisiertes Tonaudiogramm unter Verwendung von Frequenzen von 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000 und 8000 Hz aufgenommen, woraus die mittlere Hörschwelle für alle Patienten errechnet wurde. Diese betrug auf dem linken Ohr durchschnittlich 18 ± 15 (0-114) dB HL, auf dem rechten Ohr 17 ± 13 (0-89) dB HL. Der Kurvenverlauf des Audiogramms wurde ebenfalls mit in die Auswertung einbezogen. Hierfür wurde ebenfalls für alle Patienten die Differenz der Hörschwellenwerte für das Frequenzpaar mit dem maximalen Unterschied in der Hörfunktion ermittelt. Diese betrug für das linke Ohr 20 ± 12 (0-50) dB pro Oktave und für das rechte Ohr

19±12 (0-70) dB pro Oktave. Die zweite Gruppe bestand aus 78 Patienten, die keine Audiometrie erhalten haben.

Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Unterschiede in den demographischen Daten bezüglich des Alters und Geschlechts der Patienten sowie in den Angaben bezüglich der studienbezogenen klinischen Charakteristika des Tinnitus verglichen. In der zweiten Gruppe fand sich ein niedrigerer Frauenanteil (nicht signifikant; 28.4% in der ersten gegenüber 19.2% in der zweiten Gruppe), eine längere Erkrankungsdauer (tendenziell signifikant; durchschnittlich 86 Monate in der ersten gegenüber 109 Monate in der zweiten Gruppe), ein niedrigerer Anteil der Patienten mit beidseitigen Ohrgeräuschen (signifikant; 71% mit bilateral empfundenem Tinnitus in der ersten gegenüber 55% in der zweiten Gruppe) sowie eine höhere individuelle Belastung durch Tinnitus (nicht signifikant). Die partiellen Differenzen zwischen den Patientengruppen belegen ihre Unabhängigkeit bezüglich der studienrelevanten Charakteristika und somit auch externe Validität unserer Studienergebnisse. Sollten die Ergebnisse der Analysen beider Gruppen vergleichbar sein, kann spekuliert werden, dass die erzielten Effekte populationsunabhängig sind. Einen Überblick zu den entsprechenden Daten bietet Tabelle 2.

	Gruppe 1 (n = 257)	Gruppe 2 (n = 78)	Statistische Daten	
Alter (in Jahren)	50 ± 12 (16-77)	51 ± 11 (27-69)	T = 0.455 df = 333	p = 0.649
Geschlecht (weiblich/männlich)	73/184	15/63	$\chi^2 = 2.600$ df = 1	p = 0.107
Tinnitusdauer (in Monaten)	86 ± 89 (2-476)	109 ± 112 (2-520)	T = 1.870 df = 333	p = 0.062
Lateralität des Tinnitus (rechtsbetont/linksbetont/beidseits)	33/42/182	12/23/43	$\chi^2 = 7.810$ df = 2	p = 0.020
Tinnitusdistress (Gesamtscore des TF)	39 ± 17 (4-79)	42 ± 17 (13-75)	T = 1.548 df = 333	p = 0.122

Tab. 2: Übersicht über demographische Daten, studienbezogene klinische Charakteristika beider Patientengruppen sowie statistische Angaben (Mittelwert ± Standardabweichung), TF=Tinnitus Fragebogen.

3.2 Kernspintomographie

Alle Teilnehmer der Studie wurden am selben Gerät untersucht. Es wurde der Siemens Sonata Scanner® mit einer Magnetfeldstärke von 1.5 Tesla unter Verwendung einer Standard 8-Kanal Birdcage-Kopfspule benutzt. Pro Patient wurde ein dreidimensionales strukturelles MR-Tomogramm erstellt. Hierfür wurde T1-gewichtete Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Sequenz (MPRAGE-Sequenz) mit folgenden technischen Daten verwendet: Repetitionszeit (TR) 1880ms, Echozeit (TE) 3.42ms, Inversionszeit (TI) 1100ms, flip angle 15°, Matrix-

größe 256x256 Pixel. Man erhielt 76 sagittale Schnitte mit der definierten Voxelgröße von 1x1x1mm.

Während der Laufzeit der Studie erfolgten zwei Upgrades des MR-Scanners. Zum Ausschluss möglicher Auswirkungen auf die Ergebnisse wurde dieser Sachverhalt im Sinne einer Kovarianzanalyse in die statistische Analyse mit einbezogen (siehe Kapitel 3.4).

3.3 Datenvorverarbeitung mit voxelbasierter Morphometrie

Mittels VBM werden regionale strukturelle Daten erfasst. Aufgrund der großen morphologischen Variabilität der Gehirne müssen die originalen Datensätze einer Vorverarbeitung unterzogen werden.

Hierbei entstehen aus den MR-Aufnahmen parametrische Karten, die einer statistischen Analyse zugeführt werden können und als Endergebnis jede Volumeneinheit als ein statistisches Maß darstellen und signifikante Unterschiede zwischen dem Volumen der grauen Substanz zwischen zwei Gruppen anzeigen.

Zur Standardisierung des Verfahrens benutzt man für die Vorverarbeitung einen Routinealgorithmus, der folgende aufeinander aufbauenden Arbeitsschritte beinhaltet [84, 92]:

3.3.1 Räumliche Normalisierung

Zunächst erfolgt eine dreidimensionale Anpassung und Ausrichtung der Bilder mit dem Ziel, globale interindividuelle morphologische Unterschiede sowie technisch bedingte Abweichungen bei den Aufnahmen auszugleichen und so eine Vergleichbarkeit der Datensätze zu erreichen. Die Datensätze werden hierfür zunächst manuell reorientiert. Dabei dient die Commissura anterior als Ursprung und der Hemisphärenspalt sowie die Verbindungslinie zwischen der Commissura anterior und posterior als Ausrichtung im Raum. Die Bilder werden durch lineare sowie nicht-lineare mathematische Prozeduren wie Drehung, Verschiebung, Streckung, Stauchung etc. angeglichen. Die so für jeden Bildpunkt erstellten Koordinaten entsprechen den Angaben des Atlas aus dem Montreal Neurological Institute (MNI).

3.3.2 Segmentierung und Extraktion

Dieser Arbeitsschritt dient der Sicherstellung der korrekten Zuordnung jedes Voxels zu grauer oder weißer Substanz oder Liquor sowie dem Ausgleich der technisch bedingten Intensitätsunregelmäßigkeiten. Dabei wird ein Bild erstellt, bei dem jedem Voxel entsprechend seinem Intensitätswert ein Wahrscheinlichkeitswert zwischen 0 und 1 zugeordnet wird, und somit die Gewebeart sowie die Konzentration des entsprechenden Gewebes für ein bestimmtes Voxel

definiert werden. Bildpunkte übrigen Gewebes, was nicht der grauen oder weißen Substanz oder Liquor entspricht, werden im Extraktionsschritt entfernt.

3.3.3 Modulation

Nach den vorangegangenen Anpassungsverfahren enthalten die Bilder Information über die relative Konzentration des jeweiligen Gewebes an jedem Bildpunkt. Für statistische Analysen mit der Fragestellung hinsichtlich des Vergleiches der absoluten Menge der grauen Substanz, also der regionalen Volumenunterschiede, erfolgt der optionale Schritt der Modulation. Hierbei wird die Information über die im Prozess der räumlichen Normalisierung stattgefundenen Deformationen durch Multiplikation der Bilder mit der jeweiligen relativen Voxelvolumina eingearbeitet. Somit wird erreicht, dass das globale Volumen der jeweiligen Gewebe wieder dem der originalen Datensätze entspricht [85].

3.3.4 Glätten

Hierbei wird die Intensität jedes Voxels mit der Intensität des benachbarten Voxels verrechnet. Dafür wird der Gaußfilter verwendet [103], der je nach Benutzerbedürfnis durch die Angabe der „Full Width at Half Maximum“ (FWHM) verstellbar ist. Die Größe des Filters wird üblicherweise an die Größe der zu erwartenden strukturellen Abweichungen zwischen den Gruppen angepasst. So werden Intensitätssprünge vermieden und ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis erzielt, wodurch die nicht verwertbaren Zufallseffekte reduziert werden.

3.3.5 Studienbezogenes Vorgehen

Pro Studienteilnehmer wurde ein MR-Datensatz akquiriert und die Daten anschließend mit dem automatisierten Routinealgorithmus verarbeitet. Hierfür wurde das Auswertungsprogramm SPM8 (Statistical Parametric Mapping) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) und die SPM Toolbox VBM8, Version 369 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) verwendet. Für den Betrieb benötigt SPM als Grundlage die mathematische Software MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts). Zur Vorverarbeitung erfolgten gemäß dem Protokoll unter Verwendung der voreingestellten Standardparameter der VBM Toolbox räumliche Normalisierung, Segmentierung, Modulation und Glättung der Bilder. Die Daten wurden mit einem Gaußfilter von 8mm FWHM geglättet.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der vorverarbeiteten Bilder erfolgte mittels SPM8 und die Extraktion der Daten mit der SPM Toolbox MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net/>). Die extrahierten Daten bildeten die Grundlage für die abschließende Berechnung der

Korrelationskoeffizienten der signifikanten Cluster, die mit SPSS 18.0.0 (SPSS, USA) durchgeführt wurde. Die der Analyse zugrunde liegenden signifikanten Cluster definierten sich aus den Gruppen zusammenhängender Voxel, die in ihrer Anzahl nach der Korrektur auf der Clusterebene (s.u.) signifikante Unterschiede aufwiesen. Die Lokalisation der entsprechenden Cluster erfolgte anhand der MNI-Koordinaten des jeweiligen Peak-Voxels und deren anatomische Zuordnung mittels der Mittelwerte des WFU_PickAtlas [104], der Anatomie Toolbox [105] und Anatomical Automatic Labelling (AAL) [106].

Für die Berechnung des Zusammenhangs der klinischen Merkmale Distress, Lateralität und Dauer des Tinnitus mit dem Volumen der grauen Substanz wurde in der ersten Patientengruppe ein Regressionsmodell verwendet, sowohl mit einer expliziten Maske mit einem absoluten Grenzwert von 0.1, als auch mit einer impliziten Maske, um Voxel außerhalb des Gehirns zu ignorieren. Als Signifikanzgrenzen wurden folgende p-Werte definiert: 0.001 auf der Voxel Ebene, unkorrigiert gegen Alphafehler-Kumulierung, sowie 0.05 auf der Cluster Ebene, FWE-korrigiert für den Fehler 1. Art.

Der mögliche Einfluss von Störvariablen wurde getestet, indem die Kontraste mit folgenden Regressoren in der Designmatrix wiederholt wurden: erneut tinnitusbezogener Distress, Lateralität (linksseitiger, rechtsseitiger oder beidseitiger Tinnitus) und Dauer, zusätzlich Upgrade des Scanners (3 Stufen), Alter, Geschlecht, Hörschwelle (für beide Ohren) und die Steilheit der audiometrischen Kurve (ebenfalls für beide Ohren). Um die geringere Anzahl an Freiheitsgraden der Kovarianzanalyse zu berücksichtigen, wurde ein Signifikanzgrenzwert von 0.001 auf der Voxel Ebene und 0.05 auf der Cluster Ebene angewandt, jeweils unkorrigiert gegen Alphafehler-Kumulierung. Als Ergebnisse werden nur die statistischen Effekte aufgeführt, die sich sowohl in der Gesamtanalyse ohne Kovariablen als auch in der Kovarianzanalyse als signifikant herausgestellt haben.

Aufgrund des bekannten ausgeprägten Zusammenhangs zwischen dem Auftreten des Tinnitus und einer Beeinträchtigung des Hörvermögens wurde diese Wechselwirkung einer gesonderten Analyse unterzogen. Es erfolgte eine gesonderte Wiederholung der Untersuchung der Kontraste für die unabhängige Variable „Hörschwelle“. Desweiteren wurde ein möglicher Einfluss der subjektiv empfundenen Hörschwierigkeiten untersucht, da es für Störungen der Hörfähigkeit ebenso wie für Tinnitus gilt, dass die subjektive Beeinträchtigung nicht in jedem Fall mit den objektiven Messergebnissen der Audiometrie korreliert [3]. Als Maß für den hörverlustbezogenen Distress wurde der Punktwert des Unterbereiches „Hörschwierigkeiten“ des Tinnitus Fragebogens nach Goebel und Hiller verwendet. Der potentielle Einfluss dieses Confounders wurde evaluiert, indem für jeden Patienten der Gesamtscore des Fragebogens ohne den Be-

reich, der die Beeinträchtigung durch den Hörverlust abdeckt, erneut gebildet und die Kontraste bezüglich dieses Regressors ohne sowie mit oben genannten Kovariablen wiederholt wurden.

Die statistische Auswertung der zweiten Patientengruppe diente vorrangig dem Zweck, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aufzuzeigen. Hierfür wurde für die zweite Gruppe die Assoziation der signifikanten Variablen mit dem Volumen der grauen Substanz für diejenigen Cluster, die sich in der Analyse der ersten Gruppe als signifikant herausgestellt haben, mit dem gleichen statistischen Vorgehen erneut getestet. Es erfolgte die Extraktion der Daten der signifikanten Cluster und anschließende Berechnung der entsprechenden Korrelationskoeffiziente mit SPSS für die Variable „Tinnitusdistress“.

4 Ergebnisse

4.1 Veränderungen in Abhängigkeit von tinnitusbedingtem Leidensdruck

Die Analyse der Daten der ersten Gruppe mit 257 Patienten erbrachte folgende Resultate: Das Regressionsmodell ohne Kovariablen ergab bilateral signifikante negative Korrelationen des Ausmaßes des tinnitusbezogenen Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz des mittleren und superioren temporalen Kortex einschließlich des Heschl'schen Gyrus und Insula. In der Kovarianzanalyse wurden die Regressoren Distress, Lateralität, Dauer, Upgrade des Scanners, Alter, Geschlecht, Hörfunktion sowie Steilheit der Audiogrammkurve berücksichtigt. Diese Analyse zeigte ebenfalls signifikante negative Korrelation des Distresslevels mit dem Volumen der grauen Substanz des mittleren und superioren temporalen Kortex, jedoch mit geringerer statistischer Teststärke, abgebildet durch höhere p-Werte trotz gleicher Werte der Korrelationskoeffizienten beider Untersuchungen. Die Koordinaten der jeweiligen Peak-Voxel und Detailergebnisse der statistischen Analysen sind in den Abbildungen 1 und 2 beziehungsweise Tabellen 3 und 4 dargestellt (s.u.).

Die Wiederholung der Untersuchung der Kontraste für die unabhängige Variable „Hörschwelle“ ergab keine signifikanten Cluster. Die Ergebnisse der zusätzlichen Analyse des möglichen Einflusses der subjektiv empfundenen Hörschwierigkeiten stimmten sowohl bei der Verwendung des ursprünglichen Gesamtscores des Tinnitus Fragebogens als auch des für subjektive Hörschwierigkeiten korrigierten Scores weitgehend überein und zeigten vergleichbare signifikante Effekte. Es ist somit anzunehmen, dass die statistischen Effekte des Einflusses des durch Tinnitus hervorgerufenen Distresses unabhängig von objektiven sowie subjektiven Hörbeschwerden sind. Die Detailergebnisse der statistischen Analysen sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst (s.u.) und sind im Einzelnen in den Abbildungen 3 bis 5 im Anhang einzusehen.

Für die zweite Gruppe wurde die Korrelationsanalyse unter Verwendung derjenigen Cluster im temporalen Kortex, die in sich in der ersten Gruppe als signifikant herausgestellt haben, berechnet. Die resultierenden Korrelationskoeffizienten hatten kleine Effekte, waren jedoch signifikant für die Korrelation des Distresslevels mit dem Volumen der grauen Substanz im rechten temporalen Kortex ($r = -0.248$, $p = 0.028$) sowie beinahe signifikant im linken temporalen Kortex ($r = -0.201$, $p = 0.077$) und zeigten somit vergleichbare Größen für beide Patientengruppen.

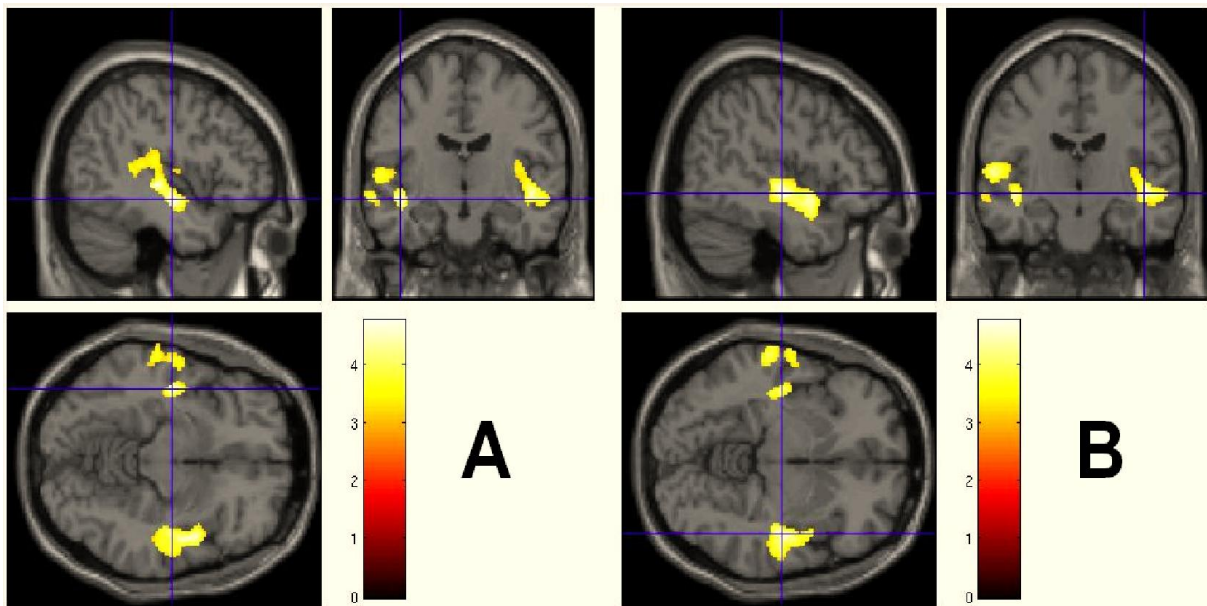


Abb. 1: Negative Korrelation des tinnitusbedingten Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz in **A** linkem temporalem Kortex beziehungsweise **B** rechtem temporalem Kortex. Die Koordinatenlinien zeigen die jeweiligen Peak-Voxel an.

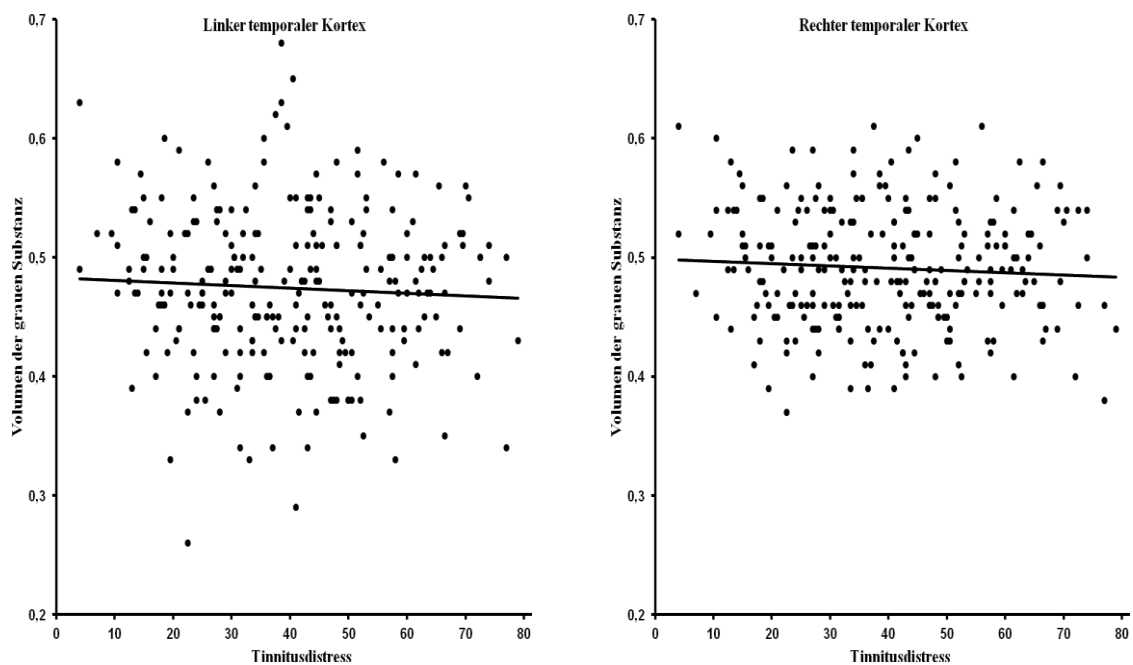


Abb. 2: Streudiagramme der signifikanten Cluster aus den Korrelationsanalysen zu **A** linkem temporalem Kortex beziehungsweise **B** rechtem temporalem Kortex.

	Peak-Voxel Koordinaten (x, y, z)	Peak-Voxel Z-Score	Peak-Voxel p (unkorrigiert)	Peak-Voxel p (korrigiert für Fehler 1. Art)
Regressionsmodell ohne Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	-44, -12, -11	Z = 4.65	p < 0.001	p = 0.036
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	46, -15, -6	Z = 4.52	p < 0.001	p = 0.062
Regressionsmodell mit Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	-58, -16, 6	Z = 3.97	p < 0.001	p = 0.442
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	51, -6, -9	Z = 3.71	p < 0.001	p = 0.756

Tab. 3: Übersicht der Ergebnisse der Korrelation des Levels des tinnitusbedingten Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz auf der Voxelenebene.

	Anzahl Voxel pro Cluster	Cluster-Level p (unkorrigiert)	Cluster-Level p (korrigiert für Fehler 1. Art)	Cluster-Level r
Regressionsmodell ohne Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	4456	p < 0.001	p < 0.001	r = -0.282
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	3287	p < 0.001	p < 0.001	r = -0.285
Regressionsmodell mit Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	360	p = 0.041	p = 0.278	r = -0.280
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	348	p = 0.044	p = 0.295	r = -0.280

Tab. 4: Übersicht der Ergebnisse der Korrelation des Levels des tinnitusbedingten Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz auf der Clusterebene.

	Peak-Voxel Koordinaten (x, y, z)	Peak-Voxel Z-Score	Peak-Voxel p (unkorrigiert)	Peak-Voxel p (korrigiert für Fehler 1. Art)
Regressionsmodell ohne Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	-44, -12, -11	Z = 4.38	p < 0.001	p = 0.103
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	46, -16, -6	Z = 4.26	p < 0.001	p = 0.160
Regressionsmodell mit Kovariablen				
Linker mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	-58, -16, 6	Z = 3.87	p < 0.001	p = 0.555
Rechter mittlerer und superiorer tempora- ler Gyrus, Insula	46, -15, -8	Z = 3.72	p < 0.001	p = 0.737

Tab. 5: Übersicht der Ergebnisse der Korrelation des Levels des tinnitusbedingten Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz auf der Voxelenebene unter Verwendung des für subjektive Hörschwierigkeiten korrigierten Scores des Tinnitus Fragebogens.

	Anzahl Voxel pro Cluster	Cluster-Level p (unkorrigiert)	Cluster-Level p (korrigiert für Fehler 1. Art)
Regressionsmodell ohne Kovariablen			
Linker mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, Insula	1863	p = 0.002	p = 0.015
Rechter mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, Insula	1411	p = 0.005	p = 0.033
Regressionsmodell mit Kovariablen			
Linker mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, Insula	367	p = 0.073	p = 0.439
Rechter mittlerer und superiorer temporaler Gyrus, Insula	351	p = 0.078	p = 0.460

Tab. 6: Übersicht der Ergebnisse der Korrelation des Levels des tinnitusbedingten Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz auf der Clusterebene unter Verwendung des für subjektive Hörschwierigkeiten korrigierten Scores des Tinnitus Fragebogens.

4.2 Veränderungen in Abhängigkeit von Dauer des Tinnitus

Im Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung konnte keine signifikante Korrelation mit dem Volumen der grauen Substanz bei den Patienten festgestellt werden.

4.3 Veränderungen in Abhängigkeit von Lateralität des Tinnitus

Für die Untersuchung des Einflusses der Lateralität des Tinnitus auf das zerebrale Volumen erfolgte eine Gegenüberstellung der Patienten mit bilateralem vs. unilateralem sowie mit linksseitigem vs. rechtsseitigen Tinnitus. Es wurden ebenfalls keine diesbezüglich abhängigen Veränderungen des Volumens der grauen Substanz beobachtet.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tinnitusassoziierte sowohl funktionelle als auch morphologische Abweichungen im Gehirn wurden wiederholt in Studien beschrieben (siehe Kapitel 1). Die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten sind heterogen und spiegeln die Komplexität dieser Störung sowie deren Ursachen wieder. Eines der Forschungsziele zur weiteren Aufklärung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse besteht darin, einen Zusammenhang der festgestellten Veränderungen mit dem klinischen Bild der Erkrankung zu ermitteln. Wir untersuchten eine große Kohorte von 257 Patienten mittels VBM mit dem Ziel, mögliche strukturelle Veränderungen in Abhängigkeit von ausgewählten klinischen Charakteristika des Tinnitus über das gesamte Gehirn hinweg zu detektieren. Aufgrund der Heterogenität der bisherigen Ergebnisse wurde keine a-priori Hypothese aufgestellt. Für die Korrelation des tinnitusbezogenen Distresses mit dem Volumen der grauen Substanz wurde jedoch ein deutlicheres Ergebnis als für die Korrelation bezüglich der beiden anderen klinischen Parameter Dauer sowie Lateralität erwartet.

Für das Merkmal des tinnitusbedingten Leidensdrucks konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Volumen der beidseitigen mittleren und superioren temporalen Gyri einschließlich der Heschl'schen Gyri sowie Insulae und dem subjektiven Schweregrad des Distresses nachgewiesen werden. Der Schweregrad wurde anhand des Tinnitus Fragebogens nach Goebel und Hiller [30] ermittelt. Ein höherer Gesamtwert ist nach unseren Ergebnissen mit signifikanter Reduktion des Volumens der genannten Areale assoziiert. In den übrigen sowohl auditorischen als auch non-auditorischen Bereichen fanden sich diesbezüglich keine Veränderungen. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen der Lateralität und Dauer des Tinnitus und Volumenveränderungen der grauen Substanz festgestellt werden.

Desweiteren sollte ebenfalls anhand der großen Probandengruppe ein Beitrag zur Evaluation des Stellenwerts der Methode der voxelbasierten Morphometrie für die Detektion tinnitusbezogener zerebraler Veränderungen geleistet werden. Hierfür eignet sich eine Beurteilung der statistischen Relevanz der erhaltenen Ergebnisse. Die Auswertung der ersten Kohorte sowohl ohne als auch mit Einschluss potentieller Confounder erbrachte für die Korrelation des Volumens im temporalen Kortex mit dem Grad der tinnitusbedingten subjektiven Belastung jeweils ein signifikantes Ergebnis vergleichbarer Größenordnung. Die Analyse einer zweiten, unabhängigen Patientenkohorte bezüglich des Merkmals „tinnitusbedingter Leidensdruck“ brachte das gleiche Resultat. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Effekte stabil und statistisch

robust sind, da sich die errechneten Korrelationskoeffizienten jeweils als signifikant und von vergleichbar gleicher Größe darstellten. Trotz hoher Probandenanzahl haben sich die Korrelationskoeffizienten in beiden Kohorten jedoch als klein und von niedriger statistischer Teststärke erwiesen.

Unsere Ergebnisse zeigen eine teilweise Übereinstimmung mit dem aktuellen Stand der Forschung. Die Assoziation der tinnitusbedingten individuellen Belastung mit Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen sowohl innerhalb als auch außerhalb der Hörbahn, hier im Speziellen der Inselrinde, wurde wiederholt beschrieben. Einzelne Studien konnten ebenfalls einen Einfluss der Parameter Dauer sowie Lateralität auf die Morphologie zerebraler Strukturen sowie deren Funktion dokumentieren. Die Interpretation der einzelnen Befunde erfolgt im nachfolgenden Kapitel.

5.2 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

5.2.1 Assoziation des tinnitusbedingten Leidensdrucks mit dem Volumen des auditorischen Kortex

Der auditorische Kortex dient als primärer kortikaler Endpunkt der Hörbahn der Verarbeitung der ankommenden akustischen Information aus dem Innenohr. Seine Hauptaufgabe besteht in Identifizierung, Diskrimination und Bewusstwerdung des afferenten auditiven Signals [107]. Das Geräusch, das die Tinnituspatienten hören, ist in der Umwelt nicht vorhanden, dennoch wird es bewusst wahrgenommen und stellt somit ein intrazerebral entstandenes auditives Signal dar. In der Analogie zu den als gesichert geltenden Erkenntnissen über Wahrnehmung und Verarbeitung reeller akustischer Reize [107] liegt die Vermutung einer Beteiligung der kortikalen Anteile der Hörbahn an den dem Tinnitusyndrom zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozessen nahe. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden vielfach Untersuchungen zu messbaren tinnitusassoziierten Abweichungen in Struktur und Funktion der auditorischen Bahnen sowohl am Tier- als auch am Menschenmodell herangezogen, eine Übersicht hierfür bieten unter anderem [52, 53, 108, 109]. Die nachgewiesenen Veränderungen untermauern die oben genannte Hypothese und schreiben dem auditorischen Kortex eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und primären Verarbeitung des Tinnitussignals zu.

Maßgeblich zur Erarbeitung bisher bestehender Konzepte zur Pathophysiologie des Tinnitus trugen bisher die Erkenntnisse vor allem aus den funktionellen Bildgebungsstudien bei, nicht zuletzt aufgrund der aus als gesichert geltenden Erkenntnissen über die Funktionsweise des menschlichen Gehirns [107] resultierenden Annahme, dass sowohl die Wahrnehmung als auch die Reaktion auf das Phantomgeräusch ein primär funktionelles Geschehen darstellt, woraus

sich die Untersuchung möglicher tinnitusassoziierter Veränderungen der neuronalen Aktivität als eines der wesentlichen Gebiete der Tinnitusforschung ableitet.

Abnorme neuronale Aktivität im auditorischen Kortex konnte wiederholt in Verbindung mit dem Ausprägungsgrad der Tinnituswahrnehmung gebracht werden. Es wurden sowohl Veränderungen der spontanen neuronalen Aktivität in dieser Region nachgewiesen, zumeist im Sinne einer Überaktivierung [55-57], als auch verstärkter Synchronisierungsgrad der höherfrequenten Gamma-Aktivität, was unter anderem eine Veränderung der Kommunikationsprozesse in den betroffenen Gehirnarealen anzeigt [52, 62-64]. Ebenso wegweisend zeigten sich Ergebnisse der rTMS-Studien, die durch die Anwendung der rTMS eine messbare Senkung der neuronalen Aktivität im auditorischen Kortex und damit verbundener subkortikaler Strukturen in Verbindung mit gleichzeitiger klinischer Besserung des Tinnitus demonstrieren konnten [61, 110]. Die Ergebnisse genannter sowie weiterer Studien auf diesem Gebiet belegen, dass das Erleben von Tinnitus mit funktionellen Veränderungen der als beteiligt vermuteten Gehirnareale verbunden ist.

Für funktionelle Veränderungen im Gehirn ist jedoch gezeigt worden, dass diese durch Vorgänge der neuronalen Plastizität zu messbaren strukturellen Abweichungen in den betroffenen Arealen führen können. Dies konnte sowohl für die Detektion reeller sensorischer Reize als auch für deren höhere Verarbeitung, vor allem damit verbundener Lernprozesse, erfolgreich demonstriert werden [15, 73, 111, 112]. Das Hören eines Phantomgeräusches und damit assoziierte funktionelle Veränderungen könnten somit ebenso in der Lage sein, neuronale Plastizität im auditorischen System anzustoßen [15]. Andererseits ist es auch denkbar, dass vorhandene zunächst klinisch stumme strukturelle Defizite ihrerseits eine Prädisposition darstellen können, Tinnitus zu entwickeln, und damit Entstehung funktioneller Aberrationen im Gehirn begünstigen können (siehe auch Kapitel 5.3.1 sowie 5.4). Ob die auch in unserer Studie festgestellten strukturellen Veränderungen Folge des Tinnitus sind, oder eher Ausdruck einer Prädisposition für die Tinnituserstehung, kann nicht abschließend geklärt werden. Zur Untersuchung dieser Frage wären Studien mit longitudinalem Studiendesign notwendig. Auch ist die Studienlage auf dem Gebiet der strukturellen Bildgebung insgesamt eher uneinheitlich. Es konnten zwar verschiedene Gehirnregionen, in denen tinnitusbezogene morphologische Abweichungen bestehen, identifiziert werden. Die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten präsentieren sich jedoch heterogen und konnten bisher kaum durch eine andere Arbeitsgruppe bestätigt werden (zur weiteren Information sowie Quellenangaben siehe Kapitel 1.5).

Der superiore temporale Kortex stellt dabei eine der wenigen Strukturen dar, zu der ein wiederholter Nachweis tinnitusassoziierter Veränderungen des Volumens gelang, was ebenfalls

auf eine wesentliche Rolle dieser Region bei der Generierung und Aufrechterhaltung des Tinnitussignals hindeutet. Jedoch zeigen sich auch diesbezügliche Studienergebnisse widersprüchlich. Während in zwei Arbeiten eine Zunahme des Volumens in dieser Region bei Tinnituspatienten dokumentiert werden konnte, in einer Studie von Mahoney et al. im rechten posterioren superioren temporalen Gyrus [97] sowie in der Arbeit von Boyen et al. im linken primären auditorischen Kortex [96], konnten zwei verschiedene Arbeitsgruppen tinnitusassoziierte Volumenverkleinerungen in diesem Areal nachweisen. In der Studie von Schneider et al. konnte bei Tinnituspatienten ein verminderter medialer Anteil des Heschl'schen Gyrus dokumentiert werden [94]. Aldhafeeri et al. beobachteten eine Reduktion der kortikalen Dicke der Temporallappen, insbesondere des rechten primären auditorischen Kortex [95]. Andere Arbeitsgruppen konnten trotz Anwendung gleicher Bildgebungstechnik keine tinnitusassoziierten Abweichungen innerhalb der kortikalen Anteile des auditorischen Systems feststellen [43, 50, 93, 98, 102].

Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind auf diejenigen unserer Studie jedoch nur beschränkt übertragbar, da das Studiendesign größtenteils auf dem Vergleich zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollpersonen basiert. Die festgestellten Veränderungen beziehen sich somit auf das Erleben von Tinnitus im Allgemeinen. In unserer Arbeit wurde hingegen das Ziel verfolgt, innerhalb der Tinnituspopulation einen möglichen Zusammenhang der morphologischen Veränderungen im Gehirn mit der Ausprägung spezifischer klinischer Merkmale des Syndroms zu untersuchen. Für diese Fragestellung bieten sich aktuell mangels geeigneter vorangegangener Veröffentlichungen wenige direkte Vergleichsmöglichkeiten. Die Untersuchung des Einflusses des tinnitusbedingten Distresses auf strukturelle zerebrale Veränderungen wurde jedoch in drei der oben genannten Studien, jeweils im Rahmen einer Nebenanalyse, mit einbezogen.

Leaver et al. sowie Aldhafeeri et al. konnten bei ihren Probanden keinen Zusammenhang des Schweregrades der individuellen Belastung durch Tinnitus mit Veränderungen der grauen Substanz im auditorischen Kortex feststellen [95, 98]. Boyen et al. fanden im Gegensatz zu unserem Ergebnis eine positive Assoziation des Schweregrades mit dem Volumen des linken primären auditorischen Kortex [96]. Die Inkongruenz zeigt sich sowohl im Nachweis einer signifikanten Volumenzunahme der grauen Substanz bei zunehmendem Leidensdruck als auch in der Asymmetrie der festgestellten Veränderungen. Der Nachweis tinnitusassoziiierter Abweichungen gelang hier jedoch erst durch die Anwendung einer Region-Of-Interest (ROI) Analyse des entsprechenden Areals. Zudem bestand ein Unterschied zu unserer Studie darin, dass in der Arbeit von Boyen et al. alle in die Korrelationsanalyse aufgenommenen Tinnituspatienten eine ausgeprägte Hörminderung mit durchschnittlicher Hörschwelle von 41 dB HL

beidseits aufwiesen. Im Vergleich hierzu wurde bei unseren Patienten im Durchschnitt 18 dB HL mit einer breiten Streuung von 0 – 114 dB HL beidseits gemessen. Erwartungsgemäß bestehen in allen drei Arbeiten noch weitere geringfügige Unterschiede im Studiendesign, statistischer Methodik sowie Charakteristika des jeweiligen Probandenkollektivs, insgesamt lässt sich dadurch jedoch die geringe Übereinstimmung der Befunde nicht hinreichend erklären.

Diese Ergebnisse lassen sich somit nur begrenzt zu einem aussagekräftigen Konzept zusammenführen. Trotz der Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studienresultaten ist jedoch mit dem Nachweis distressabhängiger struktureller Veränderungen innerhalb des auditorischen Kortex in unserer Studie für sich genommen ein signifikantes Ergebnis erzielt worden, das auf eine Beteiligung der primären Hörrinde nicht nur an der sensorischen Wahrnehmung, sondern auch an kognitiver und emotionaler Verarbeitung des Tinnitussignals hindeutet. Diese Annahme erscheint in Zusammenschau der aktuellen Studienlage plausibel, wie im Folgenden diskutiert wird.

Nachdem tinnitusabhängige Veränderungen in vielen verschiedenen Gehirnarealen und deren Verbindungen untereinander festgestellt werden konnten, herrscht über die Hypothese ein weitgehender Konsens, dass für die Entstehung des Tinnitus als ein komplexes Syndrom pathologische Abweichungen in der Zusammenarbeit mehrerer Gehirnregionen im Rahmen von Netzbildungen eine wesentliche Rolle spielen [73, 76, 82]. Der auditorische Kortex wird dabei als Teil des Tinnitusnetzwerkes angesehen, wobei dessen pathologischer Aktivierung primär die wesentliche Beteiligung an der Generierung des Signals zugeschrieben wird [53, 73, 83]. Die negative emotionale Assoziation und daraus folgende Ausbildung des tinnitusbezogenen Distresses vollzieht sich nach aktueller Datenlage in erster Linie durch Aktivierung eines Distressnetzwerkes, bestehend vorrangig aus folgenden non-auditorischen Arealen: der parahippocampalen Region, subgenualen sowie dorsalem ACC, anteriorer Insula, Amygdala und Hippocampus [73]. Es scheint sich dabei jedoch um ein unspezifisches Netzwerk zu handeln, da dessen Beteiligung an der Ausbildung der negativen emotionalen Reaktion auf anderweitige aversive Sinneseindrücke, wie beispielsweise Phantomschmerz oder Dyspnoe, gezeigt werden konnte [73, 76]. Der Grad der resultierenden subjektiven Beeinträchtigung explizit durch Tinnitus konnte jedoch ebenfalls in einen direkten Zusammenhang mit funktionellen Veränderungen innerhalb dieses Netzwerkes gebracht werden [76].

Der Kernpunkt dieser Hypothese besteht jedoch darin, dass die verschiedenen Netzwerke, deren abnorme Aktivierung sich für die Entstehung einzelner Aspekte der pathophysiologischen Prozesse bei Tinnitus verantwortlich zeigt, nicht isoliert arbeiten. Vielmehr sei das Gesamtbild der Tinnituserkrankung eine Konsequenz der simultanen Aktivierung mehrerer komplexer,

überlappend und parallel tätiger Netzwerke [73]. Dies impliziert zahlreiche Verbindungen zwischen den beteiligten Regionen, wodurch diese dynamisch zusammen arbeiten und durch Feedbackschleifen voneinander abhängig sind. Eintretene Veränderungen an den einzelnen Schaltstellen können somit zu konsekutiven Anpassungsreaktionen eines anderen funktionell verbundenen Gehirnareals auch über mehrere Knotenpunkte hinweg führen. Damit kann angenommen werden, dass die emotionale Belastungsreaktion auf das Hören des Phantomgeräusches, die sich erst durch die Implikation der am unspezifischen Distressnetzwerk beteiligten non-auditorischen Areale ausbildet, ihrerseits durch Rückkopplungsverbindungen zwischen den entsprechenden Regionen mit Veränderungen am auditorischen Kortex assoziiert sein kann. Diese Überlegung unterstützend konnte in mehreren Studien eine explizite Abhängigkeit abweichender Aktivitätsmuster im auditorischen Kortex von der Ausprägung des klinischen Merkmals des tinnitusbezogenen Distresses nachgewiesen werden [57, 59, 83]. Zudem wurde in der Arbeit von Schlee et al. eine positive Korrelation des Schweregrades der tinnitusbedingten Beeinträchtigung mit der Stärke des Informationsflusses vom globalen Tinnitusnetzwerk zum temporalen Kortex hin demonstriert [77].

Auch das von Jastreboff et al. entwickelte neurophysiologische Modell des Tinnitus passt zu der oben diskutierten Hypothese [71, 72]. In diesem Modell wird der pathologische Prozess der Entstehung und Verarbeitung des Tinnitussignals als eine stufenweise Aktivierung vier neuronaler Verarbeitungsebenen beschrieben. Die einzelnen Stufen bauen aufeinander auf, es bestehen jedoch zahlreiche Quer- und Rückkopplungsverbindungen zwischen den Ebenen. Vernetzung zu präfrontalem Kortex, limbischem und autonomem System bildet die letzte Ebene, deren Aktivierung das Gehörte mit negativen Emotionen verknüpft und an der Ausbildung der Stressreaktion wesentlich beteiligt ist. Die Manifestation des entstandenen Distresses erfolgt durch die anschließende Reflexkonditionierung. Durch den Konditionierungsprozess wird unter anderem die abnorm gesteigerte Aktivität der höheren Verarbeitungsebenen aufrecht erhalten, was durch Feedbackschleifen zur dauerhaften Aktivierung der primären Ebene und damit zur Chronifizierung der Detektion des Tinnitussignals führt. Dies führt konsekutiv zur Verstärkung der Aufmerksamkeit auf den Tinnitus, was wiederum die Aktivität der höheren Ebenen und die Tinnituswahrnehmungsreaktion sowie den damit verbundenen Distress weiter verstärkt. Der auditorische Kortex dient in diesem Modell primär der Perzeption des Tinnitussignals, ist jedoch ebenfalls in das Gesamtnetzwerk eingebunden [40, 71, 72]. Als eine der Folgen der beschriebenen Vorgänge können demnach mit dem Distressgrad korrelierende Veränderungen des auditorischen Kortex auftreten.

Einen weiteren Aspekt zur Diskussion dieses Teilergebnisses bieten an dieser Stelle Studien, die sich mit den Prozessen der Verarbeitung reeller auditiver Reize befassen haben. Mirz et al. konnten eine Beteiligung des primären auditorischen Kortex sowohl an der Detektion, als auch an höherer Verarbeitung einfacher auditorischer Stimuli wie Einzeltöne oder Rauschen zeigen [113]. In weiteren Arbeiten wurde belegt, dass Geräusche, denen ein emotionaler Kontext – angenehm oder unangenehm – zugeordnet werden kann, eher in der Lage sind, die Aktivität der Hörrinde zu steigern, als neutral bewertete Geräusche [114, 115]. Diese Befunde interpretieren die Autoren als das Ergebnis einer rückwirkenden Modulation des primären auditorischen Kortex, an der Feedbacksignale aus der sekundären Hörrinde, den präfrontalen Arealen oder subkortikalen Strukturen ursächlich beteiligt sind [115]. Damit wird hier als Erklärungsansatz ein analoges Modell herangezogen, wie es in diesem Kapitel für den Fall des Tinnitus vorangehend diskutiert wurde. Es unterstützt die Annahme, dass die Verknüpfung des Tinnitus als bewusstes Hören von einzelnen Tönen oder einer Kombination von Tönen mit einer negativen Emotion rückwirkend zu messbaren Veränderungen an der primären Hörrinde führen kann.

Andererseits konnten in einigen Studien, die den Einfluss der tinnitusbezogenen individuellen Beeinträchtigung auf neuronale Aktivität untersuchten, keine diesbezüglichen Abweichungen im auditorischen Kortex festgestellt werden. Vanneste et al. [76] sowie De Ridder et al. [75] haben jeweils in verschiedenen Gehirnarealen durch elektroenzephalographische Messungen festgestellte Veränderungen dokumentiert, die eine Abhängigkeit vom angegebenen Schweregrad des tinnitusbedingten Distresses der Patienten aufwiesen. In dem Bereich des auditorischen Kortex konnten jedoch in beiden Arbeiten keine signifikanten distressabhängigen Abweichungen gemessen werden.

Zusammenfassend bleibt es nach wie vor eine offene Diskussionsfrage, inwieweit der auditorische Kortex in die emotionale sowie kognitive Integration der empfangenen sensorischen Information involviert ist.

In den meisten der morphometrischen Studien, die Veränderungen des Volumens der grauen Substanz im auditorischen Kortex feststellten und Probanden mit einer vorliegenden Hörstörung in ihre Untersuchungen integrierten, konnte zudem ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Abweichungen und der Einschränkung der Hörfunktion beobachtet werden [43, 94, 96]. Husain et al. konnten eine Volumenminderung im superioren temporalen Kortex bei den Patienten mit Hörverlust im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachweisen. Diejenigen Patienten, die zusätzlich zu der Hörstörung unter Tinnitus litten, wiesen diese Abweichungen gegenüber den gesunden Kontrollpersonen nicht mehr auf. Die Autoren schließen daraus, dass

Tinnitus bei Patienten mit einer Hörminderung einen neuronalen Kompensationsmechanismus darstellen kann, der vor Gehirnsubstanzverlust im auditorischen Kortex schützt [43]. Schneider et al. beobachteten zwar verminderte Volumina in den Heschl'schen Gyri bei Tinnituspatienten im Vergleich zu Gesunden, jedoch zeigten sich deren Ergebnisse ebenfalls in hohem Grad sensitiv auf das Vorliegen einer Hörstörung [94] und widersprechen damit nicht der Annahme, dass Hörverlust und damit verbundene Defizite des sensorischen Inputs zu funktionellen wie strukturellen Veränderungen der Hörrinde führen können. Die resultierende sensorische Dysfunktion führt zu Inkongruenz der Wahrnehmung, deren Folgen Entstehung der Phantomempfindungen und Distress sein können [43, 73]. Ein erfolgreicher Ausgleich des Hörverlustes würde demnach zu niedrigerem Distressniveau sowie höheren Volumina innerhalb des auditorischen Kortex führen. Diese Hypothese stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein und kann ebenfalls zur Erklärung der Frage herangezogen werden, warum in Studien, in denen Probanden eine normale Gehörfunktion aufwiesen, keine Veränderungen im Volumen der grauen Substanz der Hörrinde gefunden werden konnten [50, 93, 102].

5.2.2 Assoziation des tinnitusbedingten Leidensdrucks mit dem Volumen der non-auditorischen Gehirnnareale, im Speziellen der Inselrinde

Das Auftreten und das Ausmaß des durch Tinnitus ausgelösten Leidensdruckes konnte mit Abweichungen der Anatomie und Funktion zahlreicher Gehirnnareale in Verbindung gebracht werden. Wie bei einem Phänomen der Wahrnehmung eines auditiven Phantomeindrucks naheliegend wurde eine Beteiligung der Hirnregionen entlang der Hörbahn nachgewiesen (siehe Kapitel 5.2.1). Viele Arbeiten stellten jedoch ebenfalls Veränderungen in den non-auditorischen Bereichen fest, unter anderem in den frontalen, temporalen und parietalen Regionen, in der subcallosen Region, Teilen des präfrontalen sowie cingulären Kortex, Insula, Amygdala, Hippocampus und der parahippocampalen Region [57, 73, 75, 76, 82, 83, 98]. Diese Strukturen sind in zahlreiche Prozesse der höheren Informationsverarbeitung involviert und zeigen sich ebenso an der Steuerung verschiedener neuronaler Systeme wie dem limbischen oder dem autonomen System beteiligt.

Insbesondere ist die bekannte Beteiligung der genannten Areale an der Entstehung der individuellen tinnitusbedingten Beeinträchtigung für die Diskussion unserer Ergebnisse von Bedeutung. Da bei weitem nicht jeder Patient das Hören der Phantomgeräusche als belastend empfindet, wird die Ausbildung tinnitusbezogener Beeinträchtigung von vielen Wissenschaftlern als eigener pathologischer Ablauf betrachtet [75, 98]. Basierend auf sowohl aus der Tinnitus-, als auch aus sonstiger Hirnforschung bekannten Erkenntnissen zu den intrazerebralen Prozessen, die zur Ausbildung einer Stressreaktion nach Wahrnehmung eines sensorischen

Reizes führen, wurden hierzu mehrere umfassende Konzepte entwickelt (zur ausführlichen Darstellung siehe Kapitel 1.3.3). Als übersichtliche Zusammenfassung kann an dieser Stelle erneut das Modell zur Pathophysiologie des Tinnitus von De Ridder et al. dienen (siehe Kapitel 1.3.3 sowie 5.2.1). Demnach ist nicht nur das Erleben des Tinnitus im Allgemeinen, sondern ebenso das Empfinden von Distress aufgrund der wahrgenommenen Phantomgeräusche als ein Teilaspekt dieses Syndroms ein Ergebnis eigener komplexer Hirnleistung, die dynamische Zusammenarbeit überlappend sowie parallel tätiger multipler neuronaler Netzwerke erfordert. Insbesondere sei hierzu die simultane Aktivierung des Aufmerksamkeits- und Prioritätennetzwerkes, des Gedächtnis – und Lernnetzwerkes sowie des unspezifischen Distressnetzwerkes erforderlich [73]. Zu den bedeutsamen Schaltstellen dieser Netzwerke gehören unter anderem die oben aufgezählten Gehirnregionen, daher belegen die Befunde messbarer distressassoziierter Veränderungen in diesen Bereichen, vor allem der Nachweis abnormer Aktivität innerhalb der genannten Strukturen sowie veränderter funktioneller Konnektivität zwischen den beteiligten Regionen [57, 75, 76, 82, 83, 98], die Plausibilität dieser Annahme. Ausgehend von diesen Überlegungen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass auf der strukturellen Ebene ebenfalls entsprechend mit der Klinik korrelierende Veränderungen in diesen Regionen zu erwarten wären. Bestätigend konnten bei Tinnituspatienten in Untersuchungen mittels struktureller Bildgebungsverfahren Abweichungen in einigen der oben aufgeführten non-auditorischen Areale, unter anderem in den frontalen und temporalen Regionen [95, 97], im Hippocampus [93], im cingulären Kortex [95], im dorsomedialen präfrontalen Kortex [98] sowie wiederholt im ventromedialen präfrontalen Kortex [50, 80, 95, 98] festgestellt werden. In unserer Studie konnten diese Befunde nicht bestätigt werden. Das negative Resultat kann dennoch in den aktuellen Forschungsstand eingegliedert werden, da die genannten Ergebnisse vorrangig in Studien erzielt wurden, die Tinnituspatienten gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt haben und zu den explizit distressassozierten Veränderungen der zerebralen Anatomie in den non-auditorischen Gehirnarealen die Datenlage stark limitiert ist. Landgrebe et al. sowie Aldhafeeri et al., die den Einfluss des Schweregrades des empfundenen Distresses der Studienteilnehmer auf ihre Ergebnisse in einer gesonderten Analyse untersucht haben, konnten ebenfalls keinen Zusammenhang mit den festgestellten Veränderungen dokumentieren [93, 95]. Desweiteren fand sich in einer Studie von Leaver et al. eine positive Korrelation der kortikalen Dicke in der anterioren Insula mit dem Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung [98]. In unserer Studie konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang des Volumens der grauen Substanz der Insula mit dem Schweregrad der Beeinträchtigung dokumentiert werden, jedoch war die Korrelation im Gegenteil zum Ergebnis der Arbeit von Leaver et al. negativ. Aller-

dings unterliegt der Vergleich beider Studien ebenfalls Einschränkungen. Es bestehen methodische Unterschiede sowohl hinsichtlich der verwendeten Auswertungsverfahren als auch des Patientenkollektivs. Das hier relevante Teilergebnis wurde in der Studie von Leaver et al. durch den zusätzlichen Einsatz der oberflächenbasierten Morphometrie mittels einer Analyse mit Freesurfer Software erzielt. Diese Auswertungsmethode bietet im Hinblick auf die Fragestellung möglicherweise anders gewichtete Resultate als die in unserer Studie verwendete volumenbasierte Morphometrie (siehe Kapitel 5.4). Desweiteren zeigten die Analysen von Leaver et al. ebenfalls ausgeprägte positive Korrelationen der kortikalen Dicke der anterioren Insula mit dem subjektiven Ausmaß der begleitenden Depression sowie Angststörungen der Patienten der Tinnitusgruppe, was auf eine ausgeprägte Interferenz der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse und somit einen relevanten Einfluss dieser Faktoren als Störvariablen hindeutet. In unserem Patientenkollektiv wurde dagegen ein Vorliegen manifester psychiatrischer Erkrankungen im Vorfeld ausgeschlossen. Ein weiterer möglicher Bias ist durch ein kleines Kollektiv von 23 Patienten in der Studie von Leaver et al. zu berücksichtigen. Weitere Diskussion hierzu bietet Kapitel 5.3.2.

Die Diskrepanzen in den Resultaten beider Studien könnten desweiteren im Folgenden begründet sein: die in der Arbeit von Leaver et al. festgestellte Korrelation bezieht sich speziell auf den anterioren Anteil der Insula. Daraus kann man die Annahme ableiten, dass verschiedene Bereiche des insulären Kortex spezifische Rollen auch innerhalb der pathophysiologischen Prozesse übernehmen, die zum Tinnitus beziehungsweise dem tinnitusbedingten Distress führen. Diese Hypothese stützend konnten in der anderweitigen Hirnforschung vielfach sowohl innerhalb der physiologischen als auch der pathologischen Reizverarbeitung den verschiedenen Anteilen der Insula verschiedene Funktionen attribuiert werden [116-119]. Auch innerhalb der Tinnitusforschung gibt es hierzu positive Hinweise. So konnte in einer Studie der Schweregrad der tinnitusbedingten Beeinträchtigung mit der Überaktivierung der rechten anterioren Insula in Verbindung gebracht werden [100]. Unser Befund einer distressassoziierten Verminderung des Gesamtvolumens der Inselrinde behält daher auch vor diesem Hintergrund seine Plausibilität. Dies unterstützend können hier Studien dargestellt werden, die strukturelle Bildgebungsverfahren wie VBM zur Untersuchung der Krankheitsbilder verwendet haben, für die in der Analogie zu Tinnitus Dysfunktion des zentralen Nervensystems als einer der wesentlichen pathophysiologischen Prozesse vermutet wird und die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer ausgeprägten erkrankungsbedingten subjektiven Stressbelastung bergen. So konnte eine negative Korrelation des Volumens der grauen Substanz der Insula mit der Häufigkeit sowie Dauer der Attacken bei Migränapatienten [120], desweiteren ein vermindertes Gesamt-

volumen im insulären Bereich bei Fibromyalgiepatienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen [121] festgestellt werden.

Die Resultate unserer sowie der Studie von Leaver et al. zeigen sich insofern konkordant, als beide Studien die Insula als einzige non-auditorische Struktur identifizieren konnten, in der sich signifikante distressassoziierte morphologische Abweichungen innerhalb der Gruppe der Tinnituspatienten fanden. In der funktionellen Bildgebung konnte ebenfalls wiederholt ein Zusammenhang der Aberrationen in der Funktion der Insula mit dem tinnitusbedingten Distress gezeigt werden [75, 76, 100]. Die hieraus ableitbare wesentliche Beteiligung der Insula an der Entstehung der tinnitusassoziierten Stressreaktion erscheint vor dem Hintergrund der Ergebnisse sowohl der tinnitusbezogenen als auch anderweitigen Hirnforschung plausibel.

Die Inselrinde ist in zahlreiche Prozesse der Wahrnehmung und Bewertung der Körpersignale involviert, sowohl durch eigene Beteiligung an der Steuerung diverser höherer Verarbeitungsprozesse als auch in ihrer Rolle als eine wesentliche Schnittstelle in der Integration verschiedener neuronaler Systeme [107, 116, 118]. Insbesondere zeigt sie sich an der Steuerung der Reaktion auf potentielle oder konkrete unangenehme Ereignisse beteiligt. Neben der Perzeption und emotionalen Verarbeitung und somit der Einordnung der ankommenden Information als aversiv erfolgt hier eine Bewertung und Einstufung der Relevanz des Ereignisses, wodurch die Priorität entsprechender Erinnerungs- und Lernprozesse und Konditionierung der Reflexantwort ebenfalls reguliert wird. Durch die Beteiligung an der Steuerung des autonomen Nervensystems wird zudem die viszerale Antwortreaktion vermittelt [116, 119]. Das Zusammenspiel dieser Vorgänge resultiert unter anderem in der Ausbildung einer Angst- und Stressreaktion auf einen aversiven Stimulus [116, 122]. Hieran ist die Inselrinde ebenfalls in ihrer Rolle als ein bedeutsamer Bestandteil mehrerer multimodaler Netzwerke beteiligt, unter anderem des Aufmerksamkeits- und Prioritätennetzwerkes und des unspezifischen Distressnetzwerkes, deren simultane pathologische Aktivierung von vielen Autoren als für die Entstehung des subjektiven Gefühls des Distresses aufgrund eines aversiven Sinneseindrucks erforderlich betrachtet wird [73, 116, 117]. Von besonderer Relevanz für vorliegende Arbeit ist der Nachweis der Beteiligung dieser Netzwerke an der Verarbeitung von Phantomeindrücken wie Schmerz oder Ohrgeräuschen [73]. Für den Fall des Tinnitus kann man somit die Hypothese bestätigen, dass Abweichungen der insulären Funktion maßgeblich daran beteiligt sind, dass die bewusste Wahrnehmung eines Phantomgeräusches von den einzelnen Patienten als störend und belastend empfunden wird [73, 100].

5.2.3 Lateralität und Dauer des Tinnitus

Die Untersuchung des Einflusses einzelner klinischer Charakteristika des Tinnitusyndroms ist aufgrund der hohen Heterogenität des Krankheitsbildes und der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse von großem wissenschaftlichem Interesse. Da viele Patienten eine klare Seitenpräferenz der Ohrgeräusche angeben können, liegt die Hypothese auf der Hand, in der Analogie zu den Erkenntnissen über die Verarbeitung reeller Sinnesreize [81, 107, 113], die Möglichkeit des Vorliegens diesbezüglich abhängiger intrazerebraler Differenzen zu untersuchen. Ebenso erscheinen mit der fortschreitenden Dauer der Erkrankung auftretende Veränderungen in der Funktion sowie Anatomie neuronaler Strukturen plausibel, nicht zuletzt vor dem Hintergrund der von vielen Autoren nachgewiesenen nutzerabhängigen Plastizität des Gehirns [66, 111, 112].

Wie in dem Überblick zum Stand der Forschung im Kapitel 1.5.2 dargestellt, konnten einige Arbeiten eine Assoziation der klinischen Merkmale der Dauer sowie der Lateralität des Tinnitus mit intrazerebralen Veränderungen dokumentieren. Allerdings beruhen diese Ergebnisse vorrangig auf Anwendung anderer Bildgebungsverfahren. Bisher wurden vor allem Veränderungen der Aktivität sowie Konnektivität beschrieben.

In Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung wurden in zwei Studien mittels MEG- beziehungsweise EEG-Messungen Veränderungen der funktionellen Verbindungen zwischen dem linken auditorischen Kortex und verschiedenen non-auditorischen Arealen nachgewiesen, die unter anderem in die emotionale Verarbeitung, Gedächtnis- und Konditionierungsprozesse involviert sind, wie dem präfrontalen Kortex, der Insula, frontalen und parietalen Regionen [78, 101]. Ebenso zeigten sich bei Patienten mit über 4 Jahre andauerndem Tinnitus in einer PET-Studie sowie einer EEG-Studie Zeichen erhöhter Spontanaktivität in diesen Gehirnregionen [57, 101] sowie zusätzlich im posterioren [57] beziehungsweise dorsalen anterioren cingulären Kortex [101]. Das Ausmaß der Beteiligung des auditorischen Kortex scheint jedoch mit zunehmender Erkrankungsdauer signifikant abzunehmen, die Bedeutung der non-auditorischen Strukturen sich dagegen zu steigern [78].

Der Einfluss der Seitenpräferenz der Phantomgeräusche konnte bisher vorrangig mit Veränderungen innerhalb des auditorischen Systems in Verbindung gebracht werden. So konnte eine abnorm erhöhte Spontanaktivität im kontralateralen Colliculus inferior mittels fMRT [54], sowie im kontralateralen auditorischen Kortex mittels MEG [64] bei Patienten mit unilateralem Tinnitus beobachtet werden. Smits et al. konnten dagegen analoge Aktivitätsveränderungen der primären Hörrinde sowie des Colliculus inferior nur für Patienten mit rechtsseitigem Tinnitus feststellen, die für Patienten mit linksseitigem Tinnitus nicht bestätigt werden konnten

[7]. Außerhalb der Hörbahn konnten Vanneste et al. einen Zusammenhang zwischen dem Aktivierungsgrad der kontralateralen parahippocampalen Region und der Seite des wahrgenommenen Geräusches herstellen [60].

Nachweise struktureller Veränderungen, die eine Abhängigkeit von der Dauer oder der Lateralität des Tinnitus zeigen, sind aktuell in zwei Studien erbracht worden. Leaver et al. dokumentierten eine positive Korrelation der kortikalen Dicke des postzentralen Gyrus mit der Dauer der Erkrankung [98], wobei die Bedeutung dieser Struktur in der Pathophysiologie des Tinnitus noch unklar ist. Schneider et al. konnten in einer Nebenanalyse zeigen, dass das Hauptresultat der tinnitusassoziierten Volumenminderung des Heschl'schen Gyrus mit der Seitenpräferenz des Tinnitus zusammenhängt [94], jedoch anders als in unserer Studie erfolgte der Vergleich jeweils zu gesunden Kontrollpersonen.

In unserer Studie konnten diese Zusammenhänge nicht bestätigt werden. Nach unseren Ergebnissen haben die klinischen Parameter Lateralität sowie Dauer des Tinnitus keinen messbaren Einfluss auf das Volumen der grauen Substanz des Gehirns. Dieses Resultat ergibt insofern keinen Widerspruch zur aktuellen Studienlage, da die diesbezüglichen positiven Beobachtungen sehr limitiert sind: die Ergebnisse zu dem jeweiligen klinischen Parameter stammen aus je einer strukturellen Bildgebungsstudie. Beide Arbeiten weisen zudem Unterschiede zu unserer Studie in der Auswahl der Methoden, des Patientenkollektivs sowie der zentralen Fragestellung auf. Einzelheiten hierzu sind im Bezug auf die Studie von Leaver et al. im Kapitel 5.2.2 sowie zur Arbeit von Schneider et al. vorangehend dargestellt. Desweiteren konnten in einigen Studien ebenfalls negative diesbezügliche Resultate gezeigt werden. So ergab sich in den Studien von Landgrebe et al. sowie Schneider et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und den festgestellten morphologischen Abweichungen [93, 94]. Bezüglich des Einflusses des Parameters der Lateralität liegen nach aktueller Studienlage keine weiteren Daten aus strukturellen Bildgebungsstudien vor.

In Zusammenschau der vorhandenen Veröffentlichungen einschließlich unserer Arbeit konnten die bisher erzielten Studienergebnisse überraschend wenig Zusammenhang der Parameter Dauer oder Lateralität des Krankheitsbildes mit neuronalen Veränderungen aufzeigen. Vor allem für den Fall des Vorliegens einer eindeutigen Seitenpräferenz des Tinnitus könnte man, ausgehend von den oben genannten theoretischen Überlegungen, einen deutlicher messbaren Einfluss auf die Gehirnmorphologie erwarten. Denkbar wäre, dass sich andere Methoden der Neurobildgebung für diese Fragestellung sensitiver zeigen könnten.

5.3 Diskussion der Divergenz der Studienergebnisse

Durch die Möglichkeiten der modernen Bildgebung konnten zu zentralen neuronalen Verarbeitungsvorgängen vielfältige Daten gewonnen werden und so viele bedeutsame Erkenntnisse zu Tinnitusentstehung zusammengetragen werden. Die Resultate zeigen an, dass die hinter dem Erleben des Tinnitus stehenden komplexen intrazerebralen Prozesse erfassbar sind, und wurden von vielen Autoren unterstützend zur Erarbeitung von entsprechenden Modellen zur Pathophysiologie des Krankheitsbildes herangezogen [53, 71, 73, 123].

Allein die Diversität der vorliegenden hintergründigen theoretischen Erklärungsansätze zu Tinnitus und seiner Entstehung zeigt jedoch an, dass diese Überlegungen von den tatsächlichen Studienresultaten nur teilweise unterstützt werden können. Die heterogenen Ergebnisse vorhandener Studien schränken die Möglichkeiten der Interpretation der Befunde und deren Einordnung in ein systematisches Gesamtmodell zur Pathophysiologie des Tinnitus ein, wie es im vorangehenden Kapitel am Beispiel des jeweiligen Teilergebnisses unserer Studie diskutiert wurde.

Die Gründe für diese Heterogenität liegen zum einen in der Komplexität der für die Entstehung und Aufrechterhaltung phantomartiger Sinneseindrücke verantwortlicher pathologischer Abläufe an sich (siehe Kapitel 1.3), desweiteren liegen zum Teil beträchtliche methodische Limitationen vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschweren.

5.3.1 Allgemeine Limitationen

Wesentliche Limitationen, die alle Gebiete der Tinnitusforschung gleichermaßen betreffen, ergeben sich aus den Herausforderungen bei der Auswahl des geeigneten Patientenkollektivs. Um eine repräsentative Studienkohorte zu erhalten, muss bei den Probanden eine Vielzahl verschiedener Einschlusskriterien berücksichtigt werden, was unter anderem in der ausgeprägten Heterogenität des Syndroms begründet ist. Sowohl symptom- als auch ursächlich orientiert wurden viele Subtypen des Tinnitus beschrieben, was sowohl die Bildung einheitlicher Probandengruppen für die einzelnen Untersuchungen als auch den Vergleich der Resultate verschiedener Arbeiten in Bezug auf diese Studienbedingungen einerseits zum Teil erheblich erschwert. Andererseits leitet sich hieraus die Möglichkeit der Beteiligung jeweils unterschiedlicher Gehirnregionen an der Pathogenese der verschiedenen Tinnitusformen und damit abweichender Studienergebnisse je nach getroffener Auswahl der Kriterien für die Zusammenstellung der Patienten- und Kontrollgruppen plausibel ab.

Schon das phänotypische Erscheinungsbild des Tinnitusyndroms an sich weist ausgeprägte inter- sowie intraindividuelle Variabilität auf. Die verschiedenen Aspekte der klinischen

Symptomatik können Studienergebnisse zum Teil signifikant beeinflussen, wie es beispielsweise für Faktoren wie Lautstärke [64], Schweregrad, Dauer oder Lateralität (siehe Kapitel 5.2) bekannt ist. Wie oben diskutiert, scheint das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung durch Tinnitus zudem einen eigenständigen Einfluss auf die Gehirnaktivität auszuüben (siehe Kapitel 5.2.1 sowie 5.2.2), somit können Unterschiede bei Distress-Scores insbesondere einen Bias darstellen. So weisen beispielsweise Studien, in denen keine tinnitusbezogenen Effekte auf den Heschl'schen Gyrus beobachtet werden konnten, eher niedrige Durchschnittswerte der Distress-Scores bei den Probanden auf [43, 50, 93].

Weitere patientenbezogene Faktoren, die einen ausgeprägten Zusammenhang sowohl mit der Entstehung als auch mit dem Verlauf der Tinnituserkrankung aufweisen und somit als signifikante Störvariablen die Datenauswertung beeinträchtigen können, stellen demographische Aspekte wie Alter oder Geschlecht sowie die häufig mit Tinnitus auftretenden Begleiterkrankungen dar (siehe Kapitel 1.2). Sowohl für die Analyse als auch für die Interpretation der Messergebnisse bedeutsam ist hierbei, dass diese Faktoren zudem jeweils mit Vorliegen eigenständiger intrazerebraler Veränderungen vergesellschaftet sein können. Insbesondere für die Parameter Alter und Geschlecht konnte dies wiederholt gezeigt werden [91, 92, 124]. Diese Störfaktoren sind somit in jeder Studie zu beachten. Doch auch sofern Krankheitsbilder in den Studienbedingungen berücksichtigt werden, für die ein überdurchschnittlich häufiges gemeinsames Auftreten mit Tinnitus nachgewiesen wurde (siehe Kapitel 1.2.5), zeigen sich zum Teil ausgeprägte Überlappungen der Ergebnisse. So stellte sich beispielsweise gleichzeitiges Vorliegen von Hyperakusis [97, 125], Depressionen [93, 98] oder Angststörungen [98] bei den Tinnituspatienten in den entsprechenden Arbeiten jeweils als ein bedeutsamer Confounder heraus.

Einen weiteren wesentlichen Einflussfaktor stellt das Vorhandensein einer Hörminderung dar. Eine diesbezügliche Differenzierung der Messdaten birgt eine besondere Herausforderung, da diese Störung sowohl einen eigenständigen Einfluss auf die Gehirnmorphologie und -funktion aufweist [43], als auch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des Tinnitus spielt (siehe Kapitel 1.3 sowie 5.2.1). So zeigten sich in einigen strukturellen Bildgebungsstudien, in denen der Parameter Schwerhörigkeit gesondert untersucht wurde, deutlich größere Effekte auf die Anatomie in Abhängigkeit von der Hörstörung als durch den Tinnitus [43, 96, 102]. Entsprechende Kovarianzanalysen anderer Studien zeigen ebenfalls einen Einfluss des Schweregrades der Hörminderung auf das jeweilige Ergebnis [80, 94, 95].

Um die Effekte des Tinnitus an sich von den Auswirkungen anderer Faktoren besser abgrenzen zu können, müssen diese Interferenzen bereits bei der Planung sowie bei der anschließen-

den Interpretation der Befunde berücksichtigt werden. Hierfür sollte, sofern relevant, eine sorgfältige Anpassung nicht nur des Patienten-, sondern auch des Kontrollkollektivs bedacht werden.

Die vorhandenen für unsere Fragestellung relevanten Veröffentlichungen weisen diesbezüglich in hohem Maße unterschiedlich ausführlich aufeinander abgestimmte Probandengruppen auf, was die Divergenzen zwischen den Ergebnissen der Arbeiten zum Teil erklären kann. Exemplarisch sei hier dies bezogen auf den wichtigen Confounder Hörfunktion dargestellt: in manchen Studien wurden alle Probandengruppen hinsichtlich der Hörschwelle und der Form der Audiometriekurve angepasst [94], in manchen erfolgte die Eingruppierung nur anhand des Hörlevels [98]. In einigen Arbeiten wurden die audiometrischen Daten nur bei den Tinnituspatienten, jedoch nicht oder nur zum Teil bei Kontrollpersonen erhoben [50], oder in keiner der Gruppen [97]. Zusätzliche diesbezügliche Unterschiede ergeben sich aus der getroffenen Auswahl der erhaltenen Einschlusskriterien für die Probanden. Je nach Studie beinhaltete die jeweilige Tinnitusgruppe entweder Patienten ausschließlich mit Hörstörungen [43, 96], normaler Hörfunktion [50, 93] oder mit unterschiedlichen Hörvermögen [94]. Desweiteren relevant für die Einordnung unserer Resultate in den aktuellen Forschungsstand sind die großen Unterschiede bezüglich Berücksichtigung der spezifischen klinischen Tinnituscharakteristika, beispielsweise wurde in nur sehr wenigen Bildgebungsstudien der Einfluss der Lateralität des Tinnitus gesondert herausgearbeitet. Siehe hierzu auch die Diskussion bezogen auf einzelne Teilergebnisse im Kapitel 5.2.

In unserer Studie wurden folgende wesentliche Confounder berücksichtigt: die klinischen Parameter Distress, Lateralität und Dauer, Alter, Geschlecht, Hörschwelle sowie Steilheit der Audiogrammcurve. Die Kovarianzanalyse bestätigte die statistische Stabilität der Ergebnisse, wenngleich die höheren p-Werte der Kovarianzanalyse anzeigen, dass die Resultate sich auch in unserer Studie zum Teil sensitiv auf die genannten Faktoren präsentieren. Zusätzliche Analysen belegten die Unabhängigkeit der signifikanten Auswirkungen des tinnitusassoziierten Distresses auf das Volumen der grauen Substanz von den durch die Hörminderung verursachten Effekten. Das Vorliegen weiterer manifester audiologischer und psychiatrischer Störungen bei den Teilnehmern wurde zudem bereits im Vorfeld ausgeschlossen.

Für einen differenzierten Vergleich verschiedener Arbeiten muss weiterhin die jeweilige Fragestellung detailliert berücksichtigt werden, da diesbezüglich ebenfalls Auswirkungen auf die Auswertung und Interpretation der Messdaten und somit das Gesamtergebnis zu erwarten sind. Auf unsere Studie bezogen besteht eine wesentliche Einschränkung der Vergleichsmöglichkeiten mit vorhandenen Daten aufgrund des korrelationalen Designs unserer Studie mit Analysen

ausschließlich innerhalb der Tinnituspopulation. In den meisten anderen Arbeiten erfolgte ein Vergleich der Tinnituspatienten mit den Kontrollgruppen. Zudem beziehen sich diese Studien methodisch bedingt zumeist auf das Erleben von Tinnitus im Allgemeinen und differenzieren nicht nach den einzelnen Charakteristika. Die Ergebnisse lassen sich somit nur begrenzt übertragen. Beispielsweise konnten Leaver et al. zeigen, dass der tinnitusbezogene Distress mit anderen neuronalen Veränderungen als der chronische Tinnitus an sich assoziiert sein kann [98]. Da zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige Untersuchungen mit entsprechender Hauptfragestellung zum Vergleich vorliegen, wurde in der Diskussion der Teilergebnisse zusätzlich auf Daten aus Studien zurückgegriffen, in denen die Analysen der Dauer, Lateralität und des tinnitusassoziierten Distresses als eventueller Confounder in die Gesamtauswertung impliziert wurden. Diese sind auf das jeweilige Merkmal bezogen im Kapitel 5.2 dargestellt.

Weitere methodische Limitationen ergeben sich durch die unterschiedlichen Messverfahren, die zur Erfassung intrazerebraler Veränderungen verfügbar sind. Der größere Anteil der für unsere Fragestellung relevanten verfügbaren Daten stammt aus den Studien, die sich überwiegend mit funktionellen Veränderungen des Gehirns befassten. Die entsprechenden Arbeiten zeichnen sich zwar durch eine insgesamt deutlichere Übereinstimmung bei den Resultaten untereinander aus, allerdings weisen die beim Menschen anwendbaren Techniken zur Messung der neuronalen Aktivität jeweils eigene unterschiedliche Limitationen auf. Die elektrophysiologischen Methoden wie MEG oder EEG leiten die elektrische Aktivität der Nervenzellen durch Messung an der Hautoberfläche ab. Sie bieten zwar gute zeitliche, jedoch nur geringe räumliche Präzision. Weitere Abweichungen entstehen durch mehrere Auswertungsstrategien, die zur Analyse der Rohdaten verfügbar sind und von verschiedenen Forschungseinheiten parallel genutzt werden. PET und fMRT zeigen neuronale Aktivität durch Detektion der Stoffwechsel- oder Durchblutungsveränderungen an. Deren Vorteil liegt in einer guten räumlichen Auflösung, die Auswertung der Ergebnisse wird jedoch unter anderem durch Interferenzen mit Reaktionen auf Scannergeräusche erschwert. Zudem bieten sie nur Momentaufnahmen, für die man sich auf die Annahme beschränken muss, Tinnitus sei konstant. Möglichkeiten zum Vergleich des Aktivierungs- und Ruhezustandes müssen meist durch künstliche Bedingungen geschaffen werden, wie beispielsweise Suppression des Tinnitussignals durch Maskierung, somatische Beeinflussung oder Medikamente [52], was eine weitere Selektion des Patientenkollektivs nach sich ziehen und wodurch sich ebenfalls ein Bias ergeben kann. Die Ergebnisse haben weiterhin oft den Nachteil niedriger statistischer Teststärke, abzuleiten aus der liberalen Wahl der p-Werte sowie Verwendung der ROI-Analysen.

Eine weitere wesentliche Einschränkung in Bezug auf die Arbeiten zu funktionellen tinnitusbedingten intrazerebralen Anomalien entsteht durch die begrenzte Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf unsere Studie. Denn der Zusammenhang zwischen funktionellen und strukturellen Veränderungen des Gehirns konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Wahrnehmung von Sinnesreizen und daraus folgende Verarbeitungs- und Lernprozesse zu einer messbaren Plastizität sowohl auf der funktionellen Ebene, als auch in der Morphologie der beteiligten Gehirnregionen führen können [111]. Daraus leitet sich plausibel die Hypothese ab, auch für die Auswirkungen der pathophysiologischen Prozesse der Entstehung und Verarbeitung von Phantomreizen, also intrazerebral entstandener Sinneseindrücke, auf die Gehirnstrukturen Ähnliches anzunehmen. Die Aufklärung der gegenseitigen Kausalität der aufgezeigten Veränderungen steht jedoch noch aus. Insbesondere eindrücklich zeigen sich die diesbezüglichen Interpretationsschwierigkeiten am Beispiel der Arbeit von Leaver et al., in der die Probanden parallel funktioneller sowie struktureller Bildgebung unterzogen wurden. Es konnten Anomalien der Aktivität im auditorischen Kortex und Nucleus accumbens und strukturelle Defizite im ventromedialen präfrontalen Kortex bei Tinnituspatienten festgestellt werden. Es zeigte sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Hyperaktivität des Nucleus accumbens und dem Ausmaß der anatomischen Differenzen im präfrontalen Kortex, keine der identifizierten Gehirnstrukturen wies jedoch sowohl funktionelle als auch morphologische Abweichungen auf [80].

5.3.2 VBM-spezifische Limitationen

Der Vergleich der verfügbaren Studien mit struktureller Bildgebung offenbart trotz der Anwendung desselben bildgebenden Verfahrens nur eine begrenzte Übereinstimmung der Resultate. In den meisten der entsprechenden Studien wurden jeweils andere neuronale Strukturen identifiziert, für die tinnitusassoziierte Aberrationen in der Morphologie nachgewiesen werden konnten. Es existieren jeweils einzelne Berichte über strukturelle Veränderungen in Colliculus inferior, Thalamus, Hippocampus, orbitofrontalem Kortex, cingulärem Kortex, Corpus callosum, Nucleus accumbens, dorsomedialen präfrontalen Gyrus, postzentralem Gyrus und supramarginalen Gyrus [50, 93, 95, 97-99]. Drei verschiedene Studien der gleichen Forschungsgruppe konnten strukturelle Defizite in zum Teil unterschiedlichen Anteilen des ventromedialen präfrontalen Kortex dokumentieren [50, 80, 98]. Im Bereich des temporalen Kortex konnten ebenfalls in mehreren Arbeiten tinnitusassoziierte Veränderungen nachgewiesen werden [94-97], jedoch kann auch diesen Resultaten keine akkurate Übereinstimmung attestiert werden. Die Ergebnisse präsentieren sich zum Teil sogar gegenläufig, wie es im Kapitel 5.2.1 ausführlich dargestellt wurde.

Zum einen können die im Kapitel 5.3.1 beleuchteten allgemeinen methodischen Unterschiede die Abweichungen der Ergebnisse begründet haben. Zum anderen leitet sich hieraus die Frage nach den Limitationen sowie konsekutiv nach der Eignung der morphometrischen Auswertungsmethoden für die Detektion der tinnitusbezogenen neuroanatomischen Aberrationen ab. In der vorliegenden Studie wurde für die Analyse der kernspintomographischen Datensätze die Methode der voxelbasierten Morphometrie verwendet. Der Vergleich VBM-spezifischer Resultate untereinander zeigt jedoch einen ebenso hohen Grad der Heterogenität [43, 50, 80, 93, 96-98, 102]. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen ebenfalls nur begrenzt mit den Resultaten anderer entsprechender Arbeiten überein. Auch unter maximal möglicher Anpassung der Faktoren wie des bildgebenden sowie der analytischen Verfahren, der Zusammenstellung des Patientenkollektivs und der Fragestellung weichen die Resultate voneinander ab, wie das Beispiel des Vergleichs mit der Arbeit von Boyen et al. zeigt. In dieser Studie wurde im Gegensatz zu unserem Ergebnis eine distressassoziierte Zunahme des Volumens der grauen Substanz des primären auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten nachgewiesen [96]. Diese Inkonsistenz ist insbesondere bedauerlich, da man aufgrund der ersten Entwicklungen auf diesem Forschungsgebiet erwartet hatte, dass die Methode der VBM besonders geeignet sei, strukturelle tinnitusspezifische intrazerebrale Veränderungen zu erfassen.

Potentiell vorhandene technische Differenzen in der Durchführung eines Verfahrens, beispielsweise verschiedene Ansätze zur Datenauswertung, können einen limitierenden Faktor für die Vergleichbarkeit der Resultate darstellen. Doch gerade diesbezüglich bietet VBM den Vorteil relativ geringer Möglichkeiten zur Modifikation im Vergleich zu übrigen verfügbaren Methoden der Neurobildgebung. Schon die Aquirierung der Analyse zugrunde liegenden Datensätze bietet durch die einheitliche Technik der strukturellen MRT geringe Quelle für Abweichungen, hauptsächlich durch Differenzen bei der Wahl des Scanners, der Magnetfeldstärke des Scanners, der verwendeten Spulen oder der MR-Sequenzen. Die anschließende Verarbeitung und statistische Auswertung der Daten ist durch standardisierte Algorithmen mit weitgehender Automatisierung der einzelnen Arbeitsschritte ebenfalls vergleichsweise eng gefasst. Hier kann sich unterschiedliche Anwendung der verfügbaren Vorverarbeitungsmodule limitierend auf den Vergleich auswirken. Exemplarisch genannt sei die Möglichkeit der Korrektur für globales Volumen, die beispielsweise in der Arbeit von Husain et al. verwendet wurde, in den Arbeiten von Mühlau et al. sowie Landgrebe et al. dagegen nicht [43, 50, 93]. Weitere Abweichungen können durch die steten Weiterentwicklungen der Methode entstehen, unter anderem durch die Anwendung neuerer Versionen der SPM-Software.

Desweiteren sind die kleinen Fallzahlen der meisten verfügbaren VBM-Studien ein bedeutsames Problem, das die Interpretation sowie Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den Arbeiten erheblich einschränkt. Angesichts der Heterogenität des Krankheitsbildes bedingt die geringe Gruppengröße in vielen Fällen ein stark selektiertes Kollektiv und resultiert in einer fluktuierenden statistischen Teststärke der erzielten Effekte. Daher bestand ein Ziel unserer Studie darin, die Methode anhand einer großen Kohorte zu evaluieren. Wir konnten Daten von 257 Patienten auswerten. Im Vergleich hierzu wurde in den Studien, in denen ebenfalls eine Korrelationsanalyse des Volumens der grauen Substanz mit dem tinnitusassoziierten Distress durchgeführt wurde, jeweils eine relativ kleine Probandenzahl untersucht. Die Kohortengröße betrug bei Boyen et al. 31, bei Aldhafeeri et al. 14, bei Leaver et al. 23 Patienten [95, 96, 98]. Auch übrige VBM-Studien weisen Gruppengrößen von zum Teil nur einstelligem Bereich auf [43]. Um die Aussagekraft der Ergebnisse weiter zu stärken, wurde in der vorliegenden Studie zudem angestrebt, eine größtmögliche Homogenität der Patientengruppe zu erreichen, indem sowohl bei der Zusammenstellung des Patientenkollektivs als auch bei der statistischen Auswertung die wesentlichen bekannten Confounder berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 5.3.1). Die in der Analyse der Hauptkohorte erzielten signifikanten Resultate konnten zudem in der Untersuchung einer zweiten unabhängigen Kohorte von 78 Patienten repliziert werden, was deren statistische Stabilität sowie Robustheit anzeigt. Dennoch zeigten sich die Korrelationskoeffizienten der Analysen beider Kohorten ähnlich klein, von niedriger statistischer Teststärke sowie zum Teil sensitiv auf den Einfluss der Kovariablen Alter, Geschlecht sowie Hörfunktion.

Dass in unserer Studie auch durch die Untersuchung einer großen Kohorte zwar signifikante, jedoch nur kleine statistische Effekte mit niedriger statistischer Power erzielt werden konnten, hat unter anderem eine Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse übriger VBM-Studien und bietet einen Erklärungsansatz für die Abweichungen der Resultate. Unser Ergebnis bestätigt ausgeprägte Heterogenität innerhalb der Gesamtpopulation der Tinnituspatienten und bedeutet für Studien mit kleinen Fallzahlen, dass in eine Studie möglicherweise durch Zufall gerade diejenigen Patienten eingeschlossen werden, die bezüglich einer bestimmten Gehirnstruktur signifikante Unterschiede aufweisen, in einer anderen Untersuchung dagegen bei den Probanden selbst unter Anwendung gleicher Einschlusskriterien keine tinnitusbezogenen Veränderungen innerhalb derselben Struktur festgestellt werden können. Hierdurch ergibt sich ein Verzerrungseffekt, der zu einer größeren Varietät der Ergebnisse verschiedener Arbeiten führen kann, als sie real abgebildet wäre.

Hieraus leitet sich ab, dass die Sensitivität der VBM für diese Fragestellung insgesamt relativ niedrig ist. Ein anderer Grund für die kleinen Effekte kann in der geringen Ausprägung der tinnitusassoziierten strukturellen Abweichungen an sich liegen. Sowohl die in den Studien mit Gruppenkontrastdesign als auch durch Korrelationsanalysen festgestellten tinnitusassoziierten Veränderungen des Volumens der grauen Substanz zeigen bei den meisten bisher veröffentlichten Arbeiten, sowie auch in unserer Studie, eher geringes absolutes Maß, zu erkennen unter anderem an der häufigen Anwendung der ROI-Analysen, nachdem durch die Gesamthirn-Analyse keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden konnten [50, 93, 95, 96]. Auch diesbezüglich gilt, dass eine höhere Datenmenge, in unserem Fall eine größere Anzahl der Testpersonen, die Signifikanz der Testresultate sowie deren statistische Power erhöht. Da in unserer Studie trotz großer Fallzahl die statistische Teststärke niedrig blieb, kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass tinnitusbedingte intrazerebrale Veränderungen auf der strukturellen Ebene insgesamt gering sind und mit der Technik der voxelbasierten Morphometrie nur bei ausreichend großen Patientenkollektiven erfasst werden können.

Eine zusätzliche Limitation insbesondere im Hinblick auf die Bestimmung der Unterschiede der kleinen Strukturen entsteht durch die ausgeprägte physiologisch bedingte morphologische Variabilität der Gehirne. In verschiedenen Studien konnten bei gesunden Personen in vielen Gehirnregionen zum Teil signifikante Abweichungen festgestellt werden, die unter anderem durch genetische Ursachen [126, 127], verschiedene Lern- [111, 112] oder auch schlicht Alterungsprozesse [92, 128] erklärt werden konnten. Bestätigend dient hier ebenfalls der Sachverhalt, dass sich demographische Faktoren wie Alter oder Geschlecht in jeder Auswertung morphometrischer Daten als signifikanten Einflussvariablen präsentieren. Vor allem für die kleinen Strukturen, wie dem Heschl'schen Gyrus, konnte in VBM-Studien eine hohe interindividuelle anatomische Variabilität bei Gesunden gezeigt werden [94, 128]. Die hohe räumliche Präzision der VBM kann sich diesbezüglich nachteilig auswirken und einen Grund für die kleinen statistischen Effekte darstellen. Zusätzliche Bedeutung gewinnt dieser Confounder dadurch, dass sich sein Einfluss mit abnehmender Kohortengröße weiter vergrößert und somit ebenfalls als eigenständiger Faktor zu den Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der VBM-Studien mit kleinen Fallzahlen beiträgt.

Zusammenfassend bedeutet die Heterogenität der Ergebnisse auf VBM basierender Studien in der Tinnitusforschung einen Ausdruck der niedrigen statistischen Power der Methode in diesem Anwendungsgebiet, kann jedoch auch in den methodischen Unterschieden zwischen den Studien begründet liegen. Hier zeigen sich für die Beurteilung und Einordnung der Befunde in den aktuellen Forschungsstand insbesondere die getroffene Auswahl der Kriterien für die Zu-

sammenstellung und Größe des Patientenkollektivs sowie gegebenenfalls der Kontrollgruppen sowie die Berücksichtigung dieser Faktoren in der statistischen Analyse relevant. Als wesentliche Confounder haben sich vor allem Alter, Geschlecht, Vorliegen von Hörstörungen oder anderer überdurchschnittlich häufig auftretender Komorbiditäten sowie klinische Charakteristika des Tinnitus herausgestellt und müssen entsprechend berücksichtigt werden.

5.4 Ausblick

In Zusammenschau der oben diskutierten Einschränkungen ist die Eignung der voxelbasierten Morphometrie in Bezug auf Detektion tinnitusbedingter intrazerebraler Veränderungen wahrscheinlich nur als mäßig einzustufen. Dennoch sollte man mit dieser Methode noch nicht abschließen, denn die aktuelle Studienlage ist noch durchaus ausbaufähig. Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Arbeiten, einschließlich der vorliegenden Studie, konnten zudem nützliche Hinweise liefern, die noch Möglichkeiten für weiteren Einsatz aufzeigen.

Eines der Ziele unserer Arbeit war, anhand der ausgewählten klinischen Kriterien homogene Subtypen des Krankheitsbildes zu identifizieren. Aufgrund der kleinen Effekte kann unser Ergebnis diesbezüglich zwar nur begrenzte Anwendung finden, könnte dennoch richtungsweisend für weitere Forschungsbemühungen sein. So weisen beispielsweise Studien, in denen keine tinnitusbezogenen Effekte im temporalen Kortex beobachtet werden konnten, eher niedrige Durchschnittswerte der Distress-Scores bei den Probanden auf [43, 50, 93]. In Kombination mit unseren Ergebnissen könnte dies bedeuten, dass das Volumen der primären Hörrinde umso mehr von Tinnitus beeinflusst wird, je mehr die Ohrgeräusche den Patienten beeinträchtigen, und bei erfolgreicher Habituation das gleiche Maß wie bei den gesunden Personen aufweist. Weitere Untersuchung dieser Hypothese könnte beispielsweise durch Studien mit kombiniertem Fall-Kontroll- und Korrelationsdesign erfolgen, indem die Messdaten von Patienten mit unterschiedlichen Distressniveaus sowohl untereinander als auch gegenüber Kontrollen verglichen werden.

Zudem liefern die von uns aufgedeckten Zusammenhänge zwischen den klinischen Charakteristika und dem Volumen des auditorischen Kortex weitere Hinweise zur Auswertung und Interpretation der Daten. Die Parameter Lateralität sowie Dauer der Erkrankung scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Gehirnmorphologie auszuüben, der subjektiv empfundene Schweregrad des Tinnitus sollte jedoch in Studien, die sich mit den strukturellen tinnitusassoziierten Veränderungen im Bereich des temporalen Kortex befassen wollen, unabhängig von der Hauptfragestellung als bedeutsamer Co-Einflussfaktor in die Planung sowie Analyse implementiert werden.

Unsere Studie mit zwei großen Kohorten von 257 respektive 78 Patienten demonstriert, dass die statistische Power der voxelbasierten Morphometrie in der Bestimmung intrazerebraler Veränderungen in Abhängigkeit von Lateralität, Dauer sowie dem Schweregrad der individuellen Belastung durch Tinnitus relativ niedrig ausfällt. Wir können nicht ausschließen, dass andere Parameter deutlichere Auswirkungen auf die Gehirnstruktur aufweisen könnten. Für die vorliegende Studie wurden jedoch diejenigen klinischen Charakteristika ausgewählt, für die in bisher veröffentlichten Neurobildgebungs- sowie Therapiestudien ein relevanter Einfluss gezeigt werden konnte [57, 73, 129, 130]. Insofern zeigt unser Ergebnis auch hier eine wissenschaftliche Relevanz und die beschriebenen kleinen Effekte sollten sowohl bei der Interpretation der bereits vorhandenen Daten als auch bei der Planung zukünftiger morphometrischer Studien berücksichtigt werden.

Desweiteren könnte durch Studien mit longitudinalem Design höhere statistische Teststärke erreicht werden, denn hierbei können Interferenzen mit einigen der bekannten bedeutsamen Störfaktoren umgangen werden. Sowohl die physiologisch bedingte morphologische Variabilität als auch die Heterogenität des Einflusses demographischer oder klinischer Faktoren fallen intraindividuell deutlich kleiner aus [112]. So können Veränderungen, die in einem Zeitintervall von Wochen oder Monaten auftreten, erfasst werden und unter anderem neue Erkenntnisse zum Verlauf des Tinnitus liefern.

Zudem können die mittels VBM festgestellten strukturellen Veränderungen neuronale Korrelate verschiedener pathologischer Mechanismen abbilden, da ein einmaliger Befund eines Unterschieds in der Morphologie des Gehirns eine Momentaufnahme darstellt und keine unmittelbaren Rückschlüsse auf seine Kausalität erlaubt. So könnten die festgestellten Abweichungen eine Prädisposition, Tinnitus zu entwickeln, anzeigen, oder durch Vorliegen des Tinnitus verursacht worden sein. Der Einsatz longitudinalen Studiendesigns kann hier möglicherweise zur Differenzierung der zugrunde liegenden Mechanismen beitragen. Ebenfalls aussichtsreich kann diesbezüglich eine Kombination der morphometrischen Untersuchung mit der Technik der rTMS sein [61], da hierbei ebenfalls intraindividuelle Veränderungen in einem Zeitintervall gemessen werden. Zusätzlich bietet sich hier die Möglichkeit, den Einfluss einer extern herbeigeführten, langfristig anhaltenden Suppression des Tinnitus sowie der damit einhergehenden Veränderungen der klinischen Charakteristika des Krankheitsbildes, wie beispielsweise Besserung des subjektiv empfundenen Schweregrades, auf die Gehirnmorphologie zu erfassen.

Weitere Möglichkeiten der Verbesserung der Vergleichbarkeit der Resultate künftiger morphometrischer Studien bieten sich durch Selektion möglichst homogener Probandengruppen

mit ausreichender Patientenzahl und Anwendung gleicher technischer Details in der Datenaquirierung und -analyse, da die Designs einzelner VBM-Studien bisher bezüglich einzelner methodischer Details unterschiedlich waren und somit die Inkonsistenz der Ergebnisse mitverursacht haben könnten.

Den Limitationen der volumenbasierten Morphometrie bei der Erfassung kleiner struktureller Unterschiede kann möglicherweise durch Entwicklung neuer Analysestrategien begegnet werden. Individualisierte oberflächenbasierte Auswertungsmethoden, wie Freesurfer (für weitere Informationen siehe <http://www.surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), können hier gegebenenfalls präzisere Ansätze bieten, da bei Anwendung dieser Analysestrategie nicht nur Volumen, sondern ebenfalls die Dicke und die Oberfläche und somit ebenfalls die Gyrfikation (bei kortikalen Strukturen) der grauen Substanz getrennt erfasst werden können. Die Methode wurde beispielsweise in der Arbeit von Leaver et al. zusätzlich zur VBM angewandt [98], wodurch unter anderem die Resultate der VBM-Analyse weiter differenziert und für unsere Studie relevante Ergebnisse erzielt werden konnten (siehe Kapitel 5.3.2).

Insgesamt zeichnet der aktuelle Forschungsstand auf dem Gebiet der strukturellen Neurobiologie, einschließlich der Ergebnisse unserer Studie, ein heterogenes Bild mit vielen einzelnen Befunden, das unter anderem die Komplexität der zerebralen Beteiligung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Tinnitus sowie methodische Schwierigkeiten deren Erfassung abbildet. Weitere Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet sind dennoch erstrebenswert, da die Klärung der Frage, welche Gehirnbereiche an der Generierung und Aufrechterhaltung einzelner phänotypischer Ausprägungen des Krankheitsbildes beteiligt sind, nicht nur von wissenschaftlichem Interesse ist, sondern durch Entwicklung neuer diagnostischer sowie therapeutischer Möglichkeiten einen klinischen Nutzen für die Betroffenen erzielen kann.

6 Zusammenfassung

Tinnitus wird definiert als das Hören von einem Geräusch in Abwesenheit eines externen Stimulus. Dieser Begriff umfasst ein komplexes Syndrom, das sich sowohl in der klinischen Ausprägung, als auch in der Pathogenese und dem intra- und interindividuellen Verlauf in hohem Maß heterogen präsentiert. Es zeigt eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und kann zur schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die Aufklärung zugrundeliegender intrazerebraler pathophysiologischer Prozesse dieses Krankheitsbildes ist daher Gegenstand intensiver Forschung.

In Neurobildgebungsstudien konnte eine Beteiligung von dynamisch interagierenden Netzwerken für Perzeption, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und emotionale Prozesse dokumentiert werden, wesentliche Bestandteile deren auditorische, frontale, parietale und limbische Gehirnregionen bilden. Für das Ausmaß des Schweregrades der subjektiven Beeinträchtigung durch Tinnitus konnte hierbei eine Assoziation mit funktionellen wie strukturellen Veränderungen vorrangig non-auditorischer Bereiche gezeigt werden, für die klinischen Parameter Lateralität und Dauer existieren nur wenige Belege eines diesbezüglichen Zusammenhangs.

Ein Ziel unserer Studie war, mögliche Zusammenhänge zwischen den genannten klinischen Charakteristika des Syndroms und Abweichungen des Volumens der grauen Substanz zu identifizieren. Ein weiteres Ziel bestand in der Evaluation der Eignung der Methode der voxelbasierter Morphometrie (VBM) für die Detektion tinnitusassoziiierter struktureller Veränderungen angesichts der bisher inkonsistenten Studienergebnisse auf diesem Gebiet. Es wurden zwei große unabhängige Kohorten von 257 respektive 78 Patienten mittels struktureller Magnetresonanztomographie untersucht und die erhaltenen Datensätze anschließend mittels VBM ausgewertet. Die Parameter Lateralität und Dauer ergaben jeweils kein signifikantes Ergebnis. Für das Merkmal des tinnitusbedingten Leidensdrucks zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Volumen der beidseitigen mittleren und superioren temporalen Gyri einschließlich der Heschl'schen Gyri sowie Insulae und dem Schweregrad der Beeinträchtigung.

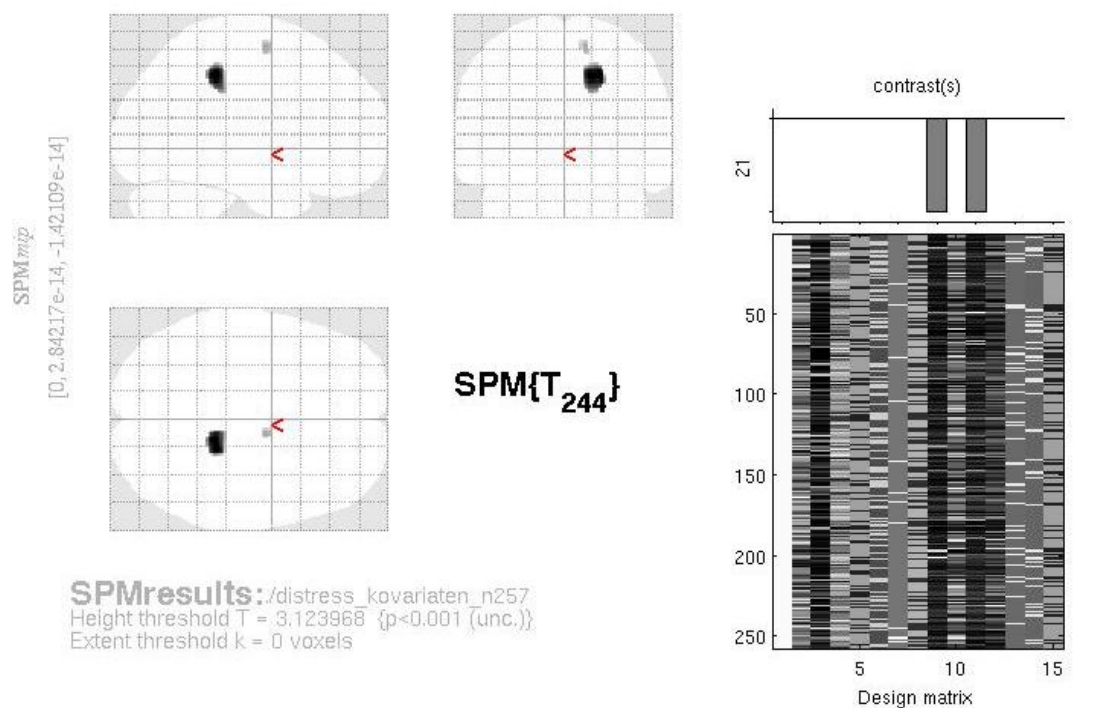
Unsere Ergebnisse zeigen, dass der auditorische Kortex möglicherweise eine viel komplexere Rolle in der Pathogenese sowohl des Tinnitus, als auch des tinnitusbedingten Leidensdruckes einnimmt, als bisher angenommen. Unter der Annahme, dass strukturelle Veränderungen des Gehirns mit Veränderungen der Funktion der entsprechenden Regionen zusammenhängen [80, 111], unterstützen die von uns festgestellten Zusammenhänge die Hypothese, dass ein Modell, welches die Funktion des auditorischen Kortex ausschließlich in der Perzeption des Tinnitus-

signals sieht und die durch den Tinnitus entstehende subjektive Belastung erst einer Koaktivierung verschiedener non-auditorischer Areale, die zusammen ein Distressnetzwerk bilden, zugeordnet [69, 71, 73], zu vereinfachend gehalten ist. Die distressabhängige Reduktion des Volumens der grauen Substanz des auditorischen Kortex kann als ein Hinweis auf Interaktion zwischen dem Perzeptions- und dem Distressnetzwerk gedeutet werden, gesteuert unter anderem durch Rückkopplungsprozesse. Unser Ergebnis unterstützt somit ein Modell, das eine simultane Aktivierung multipler ineinandergreifender neuronaler Netzwerke für die Ausbildung des Tinnitus erfordert.

Der Befund der negativen Korrelation des insulären Volumens mit dem Schweregrad der tinnitusbedingten Beeinträchtigung lässt sich ebenfalls in dieses Modell integrieren, da eine Beteiligung der Inselrinde sowohl generell bei der Ausbildung einer Stressreaktion als auch speziell bei der Entstehung der tinnitusbedingten Belastungsreaktion wiederholt belegt werden konnte [73, 76, 116].

Die in der Untersuchung der Hauptkohorte erzielten Effekte waren stabil und statistisch robust, was durch die Analyse der zweiten, unabhängigen Gruppe bestätigt wurde. Jedoch zeigten sich die Effekte trotz eines großen Patientenkollektivs klein und von niedriger statistischer Teststärke und könnten hierdurch einen Erklärungsansatz für die Heterogenität der bisherigen Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet darstellen. Unser Ergebnis deutet auf eine zu niedrige Sensitivität der VBM bezüglich der Fragestellung der tinnitusassoziierten strukturellen Veränderungen des Gehirns, oder die vorhandenen morphologischen Veränderungen sind zu klein. Weitere Forschung unter Implikation möglichst homogener Probandenkollektive, longitudinalen Studiendesigns oder neuer Analysestrategien ist erstrebenswert, um zur Klärung dieser Frage beizutragen.

7 Anhang



Statistics: p-values adjusted for search volume

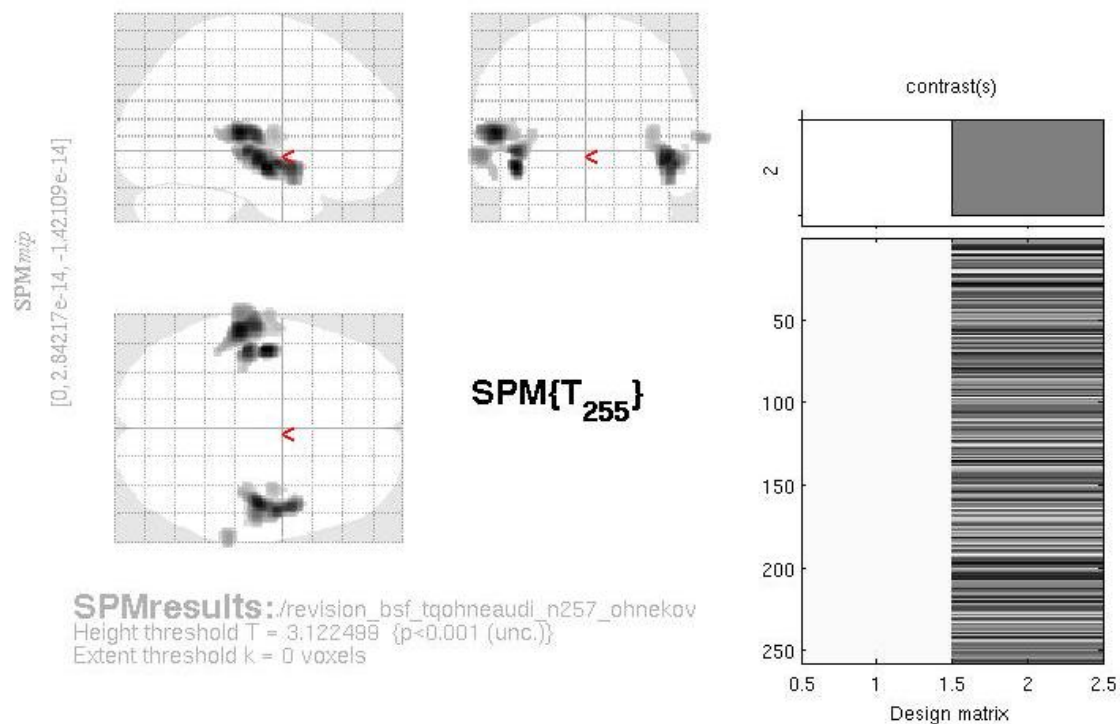
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	P _{uncorr}	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _≡)	P _{uncorr}			
0.997	2	0.585	0.638	405	0.111	0.566	0.160	3.93	3.87	0.000	15	-37	43
		0.996	1.000	19	0.685	0.993	0.629	3.31	3.27	0.001	10	-6	60

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.12, p = 0.001 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 83.775
Expected number of clusters, <c> = 7.94
FWEp: 4.715, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 244.0]
FWHM = 13.5 13.6 13.3 mm mm mm; 9.0 9.1 8.9 {voxels}
Volume: 1791784 = 530899 voxels = 680.2 resels
Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 728.08 voxels)

Abb. 3: Übersicht der Ergebnisse der Kovarianzanalyse für Hörschwelle als unabhängige Variable.



Statistics: p -values adjusted for search volume

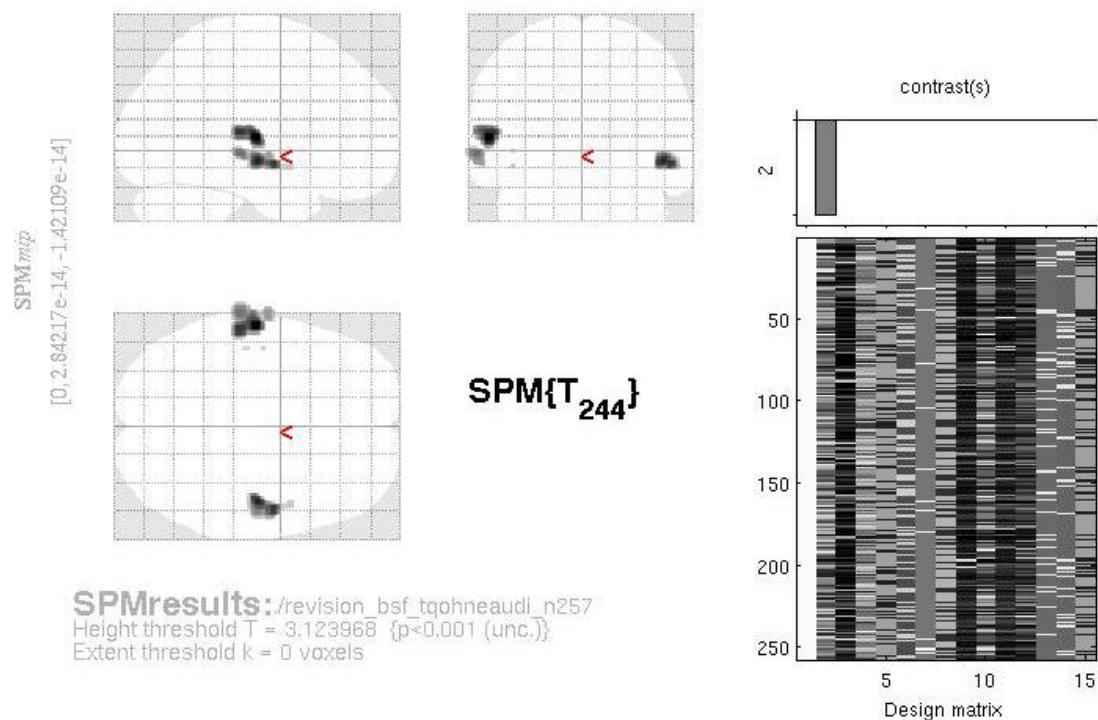
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\equiv})	P_{uncorr}			
0.678	6	0.015	0.199	1863	0.002	0.103	0.275	4.47	4.38	0.000	-44	-12	-11
						0.134	0.275	4.39	4.31	0.000	-56	-27	9
						0.258	0.275	4.19	4.12	0.000	-44	-22	-2
		0.033	0.199	1411	0.005	0.160	0.275	4.34	4.26	0.000	46	-16	-6
						0.248	0.275	4.20	4.13	0.000	51	-6	-9
						0.337	0.303	4.10	4.03	0.000	48	3	-12
		0.962	0.887	99	0.479	0.913	0.880	3.52	3.47	0.000	68	-34	6
		0.977	0.945	128	0.549	0.975	0.880	3.37	3.33	0.000	39	-7	9
		0.936	0.887	114	0.403	0.979	0.880	3.35	3.31	0.000	-64	-10	-8
						0.983	0.880	3.33	3.29	0.000	-57	-4	-15
		0.998	0.945	4	0.926	0.998	0.952	3.16	3.12	0.001	58	-24	1

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 3.12$, $p = 0.001$ (0.999)
 Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.999)
 Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 98.646$
 Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 6.84$
 FWEp: 4.670, FDRp: Inf, FWEc: 1412, FDRc: 1412

Degrees of freedom = [1.0, 255.0]
 FWHM = 14.3 14.4 14.1 mm mm mm; 9.5 9.6 9.4 {voxels}
 Volume: 1791784 = 530899 voxels = 578.4 resels
 Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 856.23 voxels)

Abb. 4: Übersicht der Ergebnisse der Analyse ohne Kovariablen für den für subjektive Hörschwierigkeiten korrigierten Score des Tinnitus Fragebogens als unabhängige Variable.



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_{E})	p_{uncorr}			
0.804	6	0.439	0.607	367	0.073	0.555	0.613	3.94	3.87	0.000	-58	-16	6
						0.787	0.613	3.73	3.68	0.000	-56	-27	9
		0.460	0.607	351	0.078	0.737	0.613	3.78	3.72	0.000	46	-15	-8
						0.795	0.613	3.72	3.67	0.000	51	-7	-9
						0.939	0.880	3.20	3.17	0.001	50	3	-12
		0.965	0.608	90	0.423	0.946	0.613	3.51	3.46	0.000	-64	-27	-3
		0.991	0.711	50	0.598	0.985	0.727	3.38	3.34	0.000	-64	-9	-8
		0.999	1.000	1	0.942	0.999	0.880	3.20	3.16	0.001	-44	-12	-11
		0.999	0.939	2	0.902	0.999	0.931	3.15	3.12	0.001	-44	-22	-2

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 3.12, p = 0.001 (1.000)	Degrees of freedom = [1.0, 244.0]
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (1.000)	FWHM = 13.5 13.6 13.3 mm mm mm; 9.0 9.1 8.9 {voxels}
Expected voxels per cluster, <k> = 83.739	Volume: 1791784 = 530899 voxels = 680.5 resels
Expected number of clusters, <c> = 7.94	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 727.77 voxels)
FWEp: 4.715, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf	

Abb. 5: Übersicht der Ergebnisse der Kovarianzanalyse für den für subjektive Hörschwierigkeiten korrigierten Score des Tinnitus Fragebogens als unabhängige Variable.

8 Literaturverzeichnis

1. Coles, R.R., *Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence*. J Laryngol Otol Suppl, 1984. **9**: p. 7-15.
2. Gleixner, C., M. Müller, and S. Wirth, *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. 2007, Medizinische Verlags- und Informationsdienste: Breisach a. Rh. p. 104-105.
3. Moller, A.R., *Epidemiology of Tinnitus in Adults*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer New York. p. 29-37.
4. Heller, A.J., *Classification and epidemiology of tinnitus*. Otolaryngol Clin North Am, 2003. **36**(2): p. 239-48.
5. Shargorodsky, J., G.C. Curhan, and W.R. Farwell, *Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults*. Am J Med, 2010. **123**(8): p. 711-8.
6. Axelsson, A. and A. Ringdahl, *Tinnitus--a study of its prevalence and characteristics*. Br J Audiol, 1989. **23**(1): p. 53-62.
7. Smits, M., et al., *Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus*. Neuroradiology, 2007. **49**(8): p. 669-79.
8. Vanneste, S., et al., *The difference between uni- and bilateral auditory phantom percept*. Clin Neurophysiol, 2010. **122**(3): p. 578-87.
9. Hoffmann, H. and G. Reed, *Epidemiology of Tinnitus*, in *Tinnitus: Theory and management*, J. Snow, Editor. 2004, BC Decker: Hamilton. p. 16-41.
10. Sindhusake, D., et al., *Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study*. Int J Audiol, 2003. **42**(5): p. 289-94.
11. Demeester, K., et al., *Prevalence of tinnitus and audiometric shape*. B-ENT, 2007. **3 Suppl 7**: p. 37-49.
12. Lockwood, A.H., R.J. Salvi, and R.F. Burkard, *Tinnitus*. N Engl J Med, 2002. **347**(12): p. 904-10.
13. Coles, R., *Tinnitus: Epidemiology, Aetiology and Classification in Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar 1995.*, G. Reich and J.A. Vernon, Editors. 1996, American Tinnitus Association: Portland (OR). p. 585-587.
14. Khedr, E.M., et al., *Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt*. Neuroepidemiology, 2010. **35**(1): p. 45-52.
15. Moller, A.R., *Tinnitus: presence and future*. Prog Brain Res, 2007. **166**: p. 3-16.
16. Moller, A.R., *Introduction*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer New York. p. 3-7.
17. Stouffer, J.L. and R.S. Tyler, *Characterization of tinnitus by tinnitus patients*. J Speech Hear Disord, 1990. **55**(3): p. 439-53.
18. Meikle, M.B., J. Vernon, and R.M. Johnson, *The perceived severity of tinnitus. Some observations concerning a large population of tinnitus clinic patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1984. **92**(6): p. 689-96.
19. Snow, J., *Tinnitus*, in *The Senses: a Comprehensive Reference*, A.I. Basbaum and et al., Editors. 2008, Academic Press: New York. p. 301-308.
20. Matsuhira, T., K. Yamashita, and M. Yasuda, *Estimation of the loudness of tinnitus from matching tests*. Br J Audiol, 1992. **26**(6): p. 387-95.

21. Vernon, J.A. and M.B. Meikle, *Tinnitus: clinical measurement*. Otolaryngol Clin North Am, 2003. **36**(2): p. 293-305, vi.
22. Cacace, A.T., et al., *Auditory perceptual and visual-spatial characteristics of gaze-evoked tinnitus*. Audiology, 1994. **33**(5): p. 291-303.
23. Baguley, D.M., et al., *The prevalence and onset of gaze modulation of tinnitus and increased sensitivity to noise after translabyrinthine vestibular schwannoma excision*. Otol Neurotol, 2006. **27**(2): p. 220-4.
24. Levine, R.A., M. Abel, and H. Cheng, *CNS somatosensory-auditory interactions elicit or modulate tinnitus*. Exp Brain Res, 2003. **153**(4): p. 643-8.
25. Levine, R.A., E.C. Nam, and J. Melcher, *Somatosensory pulsatile tinnitus syndrome: somatic testing identifies a pulsatile tinnitus subtype that implicates the somatosensory system*. Trends Amplif, 2008. **12**(3): p. 242-53.
26. Pinchoff, R.J., et al., *Modulation of tinnitus by voluntary jaw movements*. Am J Otol, 1998. **19**(6): p. 785-9.
27. Cahani, M., G. Paul, and A. Shahar, *Tinnitus asymmetry*. Audiology, 1984. **23**(1): p. 127-35.
28. Biesinger, E., et al., *[Strategies in ambulatory treatment of tinnitus]*. HNO, 1998. **46**(2): p. 157-69.
29. *S1-Leitlinie Tinnitus der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/064)*. 2010, AWMF online.
30. Goebel, G. and W. Hiller, *[The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire]*. HNO, 1994. **42**(3): p. 166-72.
31. Zeman, F., et al., *Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: Psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample*. Health Qual Life Outcomes, 2012. **10**: p. 128.
32. Gilles, A., et al., *Prevalence of leisure noise-induced tinnitus and the attitude toward noise in university students*. Otol Neurotol, 2012. **33**(6): p. 899-906.
33. Stouffer, J.L., et al., *Tinnitus as a function of duration and etiology: counselling implications*. Am J Otol, 1991. **12**(3): p. 188-94.
34. Lewis, J.E., S.D. Stephens, and L. McKenna, *Tinnitus and suicide*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1994. **19**(1): p. 50-4.
35. Erlandsson, S.I., L.R. Hallberg, and A. Axelsson, *Psychological and audiological correlates of perceived tinnitus severity*. Audiology, 1992. **31**(3): p. 168-79.
36. Holgers, K.M., S.I. Erlandsson, and M.L. Barrenas, *Predictive factors for the severity of tinnitus*. Audiology, 2000. **39**(5): p. 284-91.
37. Crocetti, A., et al., *Questionnaires to evaluate anxiety and depressive levels in tinnitus patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **140**(3): p. 403-5.
38. Langguth, B. and M. Landgrebe, *Tinnitus and Depression*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer: New York. p. 493-498.
39. Langguth, B., et al., *Tinnitus and depression*. World J Biol Psychiatry, 2011. **12**(7): p. 489-500.
40. Jastreboff, P.J. and M.M. Jastreboff, *Tinnitus retraining therapy for patients with tinnitus and decreased sound tolerance*. Otolaryngol Clin North Am, 2003. **36**(2): p. 321-36.

41. Landgrebe, M. and B. Langguth, *Tinnitus and Anxiety*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer: New York. p. 499-503.
42. Garth, R.J., *Blast injury of the auditory system: a review of the mechanisms and pathology*. J Laryngol Otol, 1994. **108**(11): p. 925-9.
43. Husain, F.T., et al., *Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study*. Brain Res, 2010. **1369**: p. 74-88.
44. Nicolas-Puel, C., et al., *Characteristics of tinnitus in a population of 555 patients: specificities of tinnitus induced by noise trauma*. Int Tinnitus J, 2006. **12**(1): p. 64-70.
45. Barnea, G., et al., *Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses*. Audiology, 1990. **29**(1): p. 36-45.
46. Paolino, M. and V. Ghulyan-Bedikian, *Ménière's Disease and Tinnitus*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer New York.
47. Berliner, K.I., et al., *Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus*. Am J Otol, 1992. **13**(1): p. 13-7.
48. Feldmann, H., *Pathophysiology of tinnitus*. 1988, Igaku-Shoin. p. 7-35.
49. Guitton, M.J., et al., *Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors*. J Neurosci, 2003. **23**(9): p. 3944-52.
50. Muhlau, M., et al., *Structural brain changes in tinnitus*. Cereb Cortex, 2005. **16**(9): p. 1283-8.
51. Moller, M.B. and A.R. Moller, *Vascular compression syndrome of the eighth nerve. Clinical correlations and surgical findings*. Neurol Clin, 1990. **8**(2): p. 421-39.
52. Adjamian, P., M. Sereda, and D.A. Hall, *The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging*. Hear Res, 2009. **253**(1-2): p. 15-31.
53. Eggermont, J.J. and L.E. Roberts, *The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception*. Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 53.
54. Melcher, J.R., et al., *Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation*. J Neurophysiol, 2000. **83**(2): p. 1058-72.
55. Lockwood, A.H., et al., *The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity*. Neurology, 1998. **50**(1): p. 114-20.
56. Arnold, W., et al., *Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1996. **58**(4): p. 195-9.
57. Schecklmann, M., et al., *Neural correlates of tinnitus duration and Distress: A positron emission tomography study*. Hum Brain Mapp, 2011.
58. Weisz, N., K. Dohrmann, and T. Elbert, *The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation*. Prog Brain Res, 2007. **166**: p. 61-70.
59. Weisz, N., et al., *Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level*. BMC Neurosci, 2004. **5**: p. 8.
60. Vanneste, S., P.V. Heyning, and D.D. Ridder, *Contralateral parahippocampal gamma-band activity determines noise-like tinnitus laterality: a region of interest analysis*. Neuroscience, 2011. **199**: p. 481-90.
61. Langguth, B., et al., *Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus*. Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 15.

62. Llinas, R.R., et al., *Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(26): p. 15222-7.
63. De Ridder, D., et al., *Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception*. J Neurosurg, 2011. **114**(4): p. 912-21.
64. van der Loo, E., et al., *Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex*. PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7396.
65. Roberts, L.E., G. Moffat, and D.J. Bosnyak, *Residual inhibition functions in relation to tinnitus spectra and auditory threshold shift*. Acta Otolaryngol Suppl, 2006(556): p. 27-33.
66. Moller, A.R., *Pathophysiology of tinnitus*. Otolaryngol Clin North Am, 2003. **36**(2): p. 249-66, v-vi.
67. Muhlnickel, W., et al., *Reorganization of auditory cortex in tinnitus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(17): p. 10340-3.
68. Langers, D.R., *Assessment of tonotopically organised subdivisions in human auditory cortex using volumetric and surface-based cortical alignments*. Hum Brain Mapp, 2013. **35**(4): p. 1544-61.
69. Eggermont, J.J. and L.E. Roberts, *The neuroscience of tinnitus*. Trends Neurosci, 2004. **27**(11): p. 676-82.
70. Moller, A.R., *Different Forms of Tinnitus*, in *Textbook of Tinnitus*, A.R. Moller, et al., Editors. 2011, Springer: New York. p. 9-12.
71. Jastreboff, P.J., *Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception*. Neurosci Res, 1990. **8**(4): p. 221-54.
72. Jastreboff, P.J., W.C. Gray, and S.L. Gold, *Neurophysiological approach to tinnitus patients*. Am J Otol, 1996. **17**(2): p. 236-40.
73. De Ridder, D., et al., *Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(20): p. 8075-80.
74. Seeley, W.W., et al., *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control*. J Neurosci, 2007. **27**(9): p. 2349-56.
75. De Ridder, D., S. Vanneste, and M. Congedo, *The distressed brain: a group blind source separation analysis on tinnitus*. PLoS One, 2011. **6**(10): p. e24273.
76. Vanneste, S., et al., *The neural correlates of tinnitus-related distress*. Neuroimage, 2010. **52**(2): p. 470-80.
77. Schlee, W., et al., *Mapping cortical hubs in tinnitus*. BMC Biol, 2009. **7**: p. 80.
78. Schlee, W., et al., *Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus*. BMC Neurosci, 2009. **10**: p. 11.
79. Mirz, F., et al., *Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus*. Hear Res, 1999. **134**(1-2): p. 133-44.
80. Leaver, A.M., et al., *Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus*. Neuron, 2011. **69**(1): p. 33-43.
81. Mirz, F., et al., *Functional brain imaging of tinnitus-like perception induced by aversive auditory stimuli*. Neuroreport, 2000. **11**(3): p. 633-7.
82. Schlee, W., et al., *Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain*. PLoS One, 2008. **3**(11): p. e3720.

83. Weisz, N., et al., *Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography*. PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e153.
84. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods*. Neuroimage, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
85. <http://en.wikibooks.org/wiki/SPM/VBM>.
86. May, A. and M. Leone, *Update on cluster headache*. Curr Opin Neurol, 2003. **16**(3): p. 333-40.
87. Leone, M., et al., *Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up*. Neurol Sci, 2003. **24 Suppl 2**: p. S143-5.
88. Mummery, C.J., et al., *A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory*. Ann Neurol, 2000. **47**(1): p. 36-45.
89. Woermann, F.G., et al., *Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter--A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy*. Neuroimage, 1999. **10**(4): p. 373-84.
90. Bozzali, M., et al., *Voxel-wise analysis of diffusion tensor MRI improves the confidence of diagnosis of corticobasal degeneration non-invasively*. Parkinsonism Relat Disord, 2008. **14**(5): p. 436-9.
91. Good, C.D., et al., *Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains*. Neuroimage, 2001. **14**(3): p. 685-700.
92. Good, C.D., et al., *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Neuroimage, 2001. **14**(1 Pt 1): p. 21-36.
93. Landgrebe, M., et al., *Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas*. Neuroimage, 2009. **46**(1): p. 213-8.
94. Schneider, P., et al., *Reduced volume of Heschl's gyrus in tinnitus*. Neuroimage, 2009. **45**(3): p. 927-39.
95. Aldhafeeri, F.M., et al., *Neuroanatomical correlates of tinnitus revealed by cortical thickness analysis and diffusion tensor imaging*. Neuroradiology, 2012. **54**(8): p. 883-92.
96. Boyen, K., et al., *Gray matter in the brain: differences associated with tinnitus and hearing loss*. Hear Res, 2012. **295**: p. 67-78.
97. Mahoney, C.J., et al., *Structural neuroanatomy of tinnitus and hyperacusis in semantic dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(11): p. 1274-8.
98. Leaver, A.M., et al., *Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress*. Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 21.
99. Diesch, E., et al., *Structural changes of the corpus callosum in tinnitus*. Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 17.
100. van der Loo, E., et al., *Insular lateralization in tinnitus distress*. Auton Neurosci, 2011. **165**(2): p. 191-4.
101. Vanneste, S., P. van de Heyning, and D. De Ridder, *The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients*. Eur J Neurosci, 2011. **34**(5): p. 718-31.
102. Melcher, J.R., I.M. Knudson, and R.A. Levine, *Subcallosal brain structure: correlation with hearing threshold at supra-clinical frequencies (>8 kHz), but not with tinnitus*. Hear Res, 2012. **295**: p. 79-86.

103. Lancaster, J.L., et al., *Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping*. Hum Brain Mapp, 2000. **10**(3): p. 120-31.
104. Maldjian, J.A., et al., *An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets*. Neuroimage, 2003. **19**(3): p. 1233-9.
105. Eickhoff, S.B., et al., *Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited*. Neuroimage, 2007. **36**(3): p. 511-21.
106. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-89.
107. Trepel, M., *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 1999, München; Jena: Urban und Fischer.
108. Lanting, C.P., E. de Kleine, and P. van Dijk, *Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI*. Hear Res, 2009. **255**(1-2): p. 1-13.
109. Kaltenbach, J.A., *Tinnitus: Models and mechanisms*. Hear Res, 2010. **276**(1-2): p. 52-60.
110. Burger, J., et al., *Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders--a retrospective analysis*. Brain Stimul, 2011. **4**(4): p. 222-7.
111. May, A., *Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain*. Trends Cogn Sci, 2011. **15**(10): p. 475-82.
112. May, A., et al., *Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity*. Cereb Cortex, 2007. **17**(1): p. 205-10.
113. Mirz, F., et al., *Stimulus-dependent central processing of auditory stimuli: a PET study*. Scand Audiol, 1999. **28**(3): p. 161-9.
114. Viinikainen, M., J. Katsyri, and M. Sams, *Representation of perceived sound valence in the human brain*. Hum Brain Mapp, 2011. **33**(10): p. 2295-305.
115. Plichta, M.M., et al., *Auditory cortex activation is modulated by emotion: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study*. Neuroimage, 2011. **55**(3): p. 1200-7.
116. Menon, V. and L.Q. Uddin, *Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function*. Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 655-67.
117. DaSilva, A.F., et al., *Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain*. PLoS One, 2008. **3**(10): p. e3396.
118. Craig, A.D., *Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Curr Opin Neurobiol, 2003. **13**(4): p. 500-5.
119. Kurth, F., et al., *A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis*. Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 519-34.
120. Valfre, W., et al., *Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine*. Headache, 2008. **48**(1): p. 109-17.
121. Kuchinad, A., et al., *Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?* J Neurosci, 2007. **27**(15): p. 4004-7.
122. Choi, J.M., S. Padmala, and L. Pessoa, *Impact of state anxiety on the interaction between threat monitoring and cognition*. Neuroimage, 2011. **59**(2): p. 1912-23.
123. Rauschecker, J.P., A.M. Leaver, and M. Muhlau, *Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus*. Neuron, 2010. **66**(6): p. 819-26.

124. Giorgio, A., et al., *Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood*. Neuroimage, 2010. **51**(3): p. 943-51.
125. Eggermont, J.J., *Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus: what is modeled in animal research?* Hear Res, 2012. **295**: p. 140-9.
126. Eyler, L.T., et al., *Genetic patterns of correlation among subcortical volumes in humans: results from a magnetic resonance imaging twin study*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(4): p. 641-53.
127. Eyler, L.T., et al., *Genetic and environmental contributions to regional cortical surface area in humans: a magnetic resonance imaging twin study*. Cereb Cortex, 2011. **21**(10): p. 2313-21.
128. Tisserand, D.J., et al., *A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time*. Cereb Cortex, 2004. **14**(9): p. 966-73.
129. Kleinjung, T. and B. Langguth, *Strategies for enhancement of transcranial magnetic stimulation effects in tinnitus patients*. Int Tinnitus J, 2009. **15**(2): p. 154-60.
130. Frank, G., et al., *Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome--a retrospective study*. Eur J Neurol, 2010. **17**(7): p. 951-6.

9 Danksagung

Herzlichen Dank allen, die direkt und indirekt zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

An erster Stelle richtet sich mein Dank an PD Dr. med. Berthold Langguth und Dr. Martin Schecklmann für die freundliche Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung meiner Dissertation, deren wiederholte, kritische Durchsicht und die daraus entsprungenen wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Tinnituszentrums der Universität Regensburg für die vielfältige Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie bedanken, die die Erstellung dieser Dissertation erst ermöglicht hat.

Zudem möchte ich Michael Heilemann für die Hilfestellung bei der Formatierung dieser Arbeit danken.

Meiner Familie bin ich dankbar für die liebevolle Unterstützung jeglicher Art, die weit über das Korrekturlesen, den Ansporn und die gegebene Zeit hinausging.

10 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

Geburtsdatum: 21.12.1978
Geburtsort: Leningrad, Russland
Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULISCHE AUSBILDUNG:

1986 – 1995 Humanistisches Gymnasium, St.-Petersburg, Russland
1995 – 2000 Goethe-Gymnasium, Regensburg
06/2000 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG:

2000 – 2001 Studium der Physik, Universität Regensburg
2001 – 2003 Studium der Humanmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu Greifswald
2003 – 2008 Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
06/2008 Approbation

KLINISCHE TÄTIGKEIT:

Seit 01/2009 Assistenzärztin an der Asklepios Klinik Burglengenfeld, Abteilung für Innere Medizin, Leitung: Chefarzt Dr. med. F. J. Riedhammer

WEITERE TÄTIGKEITEN:

2001 – 2007 Extra- und Nachtwachen als studentische Hilfskraft im Krankenpflegedienst des Universitätsklinikums Regensburg

Regensburg, den 06.03.2015

11 Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Rackl_____

Vorname: Julia_____

geb. am: 21.12.1978_____

in: Leningrad, Russland_____

Ich erkläre,

- dass ich den **Doktorgrad der Medizin / Zahnheilkunde*** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des **medizinischen / zahnmedizinischen Doktorgrades*** zugelassen bin
- dass ich die **medizinische / zahnmedizinische Doktorprüfung*** nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Die einmalige Rücknahme des Promotionsgesuches ist bis zur Bestellung der Gutachter zulässig.

